

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2005年7月21日 (21.07.2005)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2005/066124 A1(51) 国際特許分類<sup>7</sup>:

C07D 207/12

(21) 国際出願番号:

PCT/JP2004/019581

(22) 国際出願日: 2004年12月27日 (27.12.2004)

(25) 国際出願の言語:

日本語

(26) 国際公開の言語:

日本語

(30) 優先権データ:

特願 2003-431686

2003年12月26日 (26.12.2003) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 第一製薬株式会社 (DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1038234 東京都中央区日本橋3丁目14番10号 Tokyo (JP).

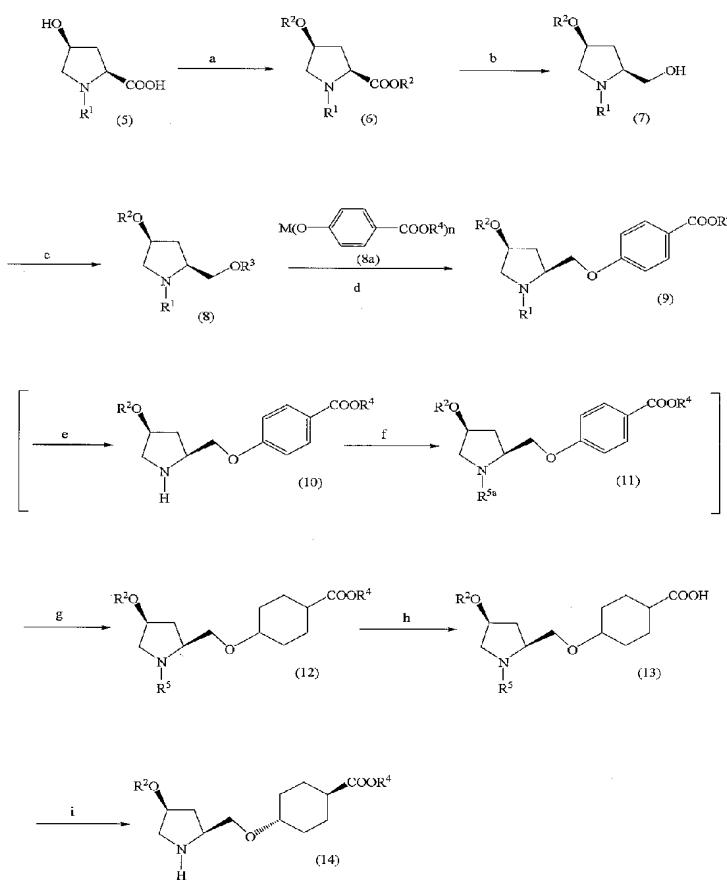
(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 高柳 佳弘 (TAKAYANAGI, Yoshihiro) [JP/JP]; 〒1348630 東京都江戸川区北葛西1丁目16-13 第一製薬株式会社東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 山田 俊英 (YAMADA, Toshihide) [JP/JP]; 〒0287305 岩手県岩手郡松尾村松尾4-115番地 第一化学薬品株式会社 生産技術センター内 Iwate (JP). 古屋 幸人 (FURUYA, Yukito) [JP/JP]; 〒1348630 東京都江戸川区北葛西1丁目16-13 第一製薬株式会社東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 米田 賀行 (YONEDA, Yoshiyuki) [JP/JP]; 〒1348630 東京都江戸川区北葛西1丁目16-13 第一製薬株式会社東京研究開発センター内 Tokyo (JP).

/ 続葉有 /

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING PYRROLIDINE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: ピロリジン誘導体の製造法



(57) **Abstract:** Disclosed is an advantageous method for producing an intermediate compound which is useful for obtaining a safe compound having excellent VLA-4 inhibitory activity. An intermediate compound (14) is obtained according to the following reaction formulae.

WO 2005/066124 A1

/ 続葉有 /



(74) 代理人: 特許業務法人アルガ特許事務所 (THE PATENT CORPORATE BODY ARUGA PATENT OFFICE); 〒1030013 東京都中央区日本橋人形町1丁目3番6号共同ビル Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:  
— 國際調査報告書

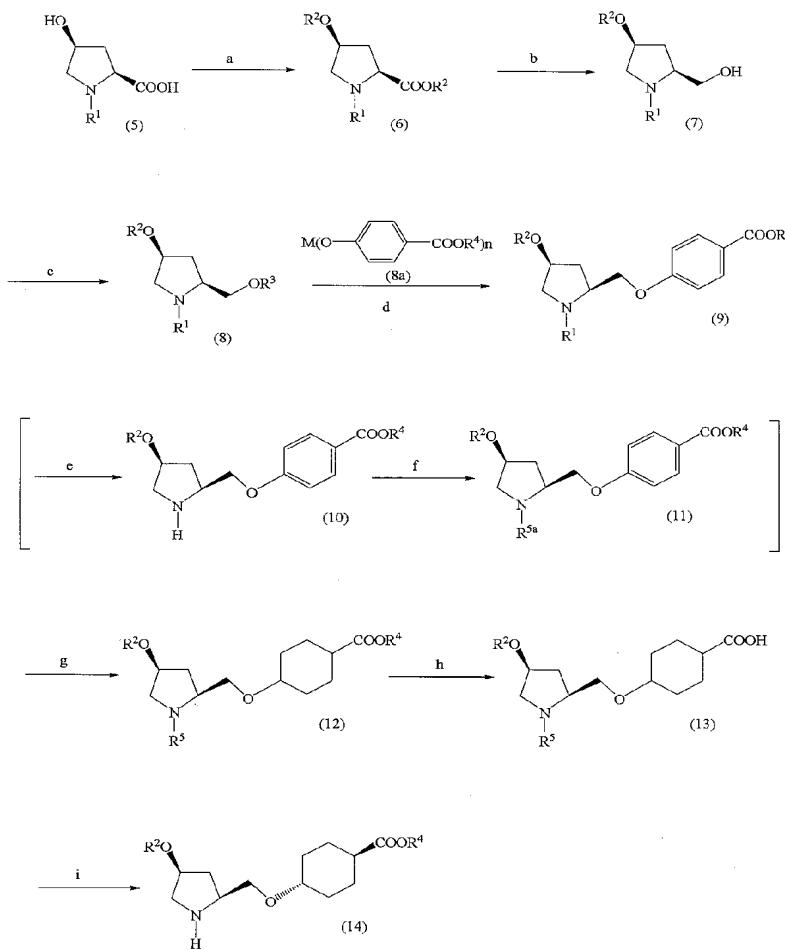
2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

優れたVLA-4阻害作用と安全性を有する化合物を得るために有用な中間体化合物の有利な製造方法を提供すること。

下記反応式にしたがって、中間体化合物(14)を得る。

【化1】



## 明 細 書

## ピロリジン誘導体の製造法

## 技術分野

[0001] 本発明は、優れたVLA-4阻害作用と安全性を有する化合物の製造中間体として有用な化合物の製造方法に関するものである。

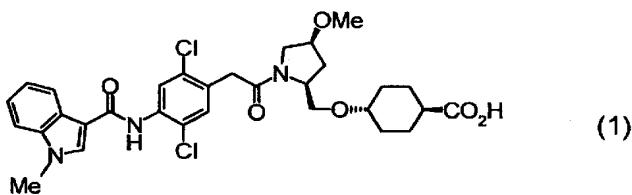
## 背景技術

[0002] VLA-4は、単球、リンパ球、好酸球および好塩基球に発現している細胞接着関連分子であり、血管細胞接着分子-1 (Vascular cell adhesion molecule-1; VCAM-1) 等に対する受容体として働いていることが知られている。

[0003] 近年、VLA-4とVCAM-1によって介在される接着の選択性阻害が、自己免疫疾患およびアレルギー性炎症疾患治療の解決手段となり得ることが報告されている。

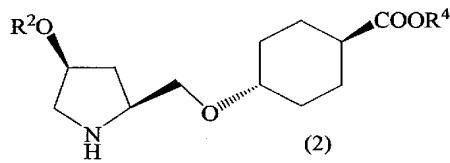
[0004] 特許文献1の一般式(I)に記載の化合物、例えば、下記の式(1)で表される化合物又はその塩は、優れたVLA-4阻害作用に基づく抗炎症作用を示し、かつ高い安全性を有する医薬化合物として期待されている。(特許文献1参照)。

[0005] [化1]



[0006] 特許文献1の一般式(I)に記載の化合物の製造中間体として、下記の一般式(2)で表される化合物は重要である。

[0007] [化2]



[0008] (式中、R<sup>2</sup>は低級アルキル基を示し、R<sup>4</sup>は置換基を有していてもよいアルキル基または置換基を有していてもよいアラルキル基を示す。)

この化合物の従来の製造方法は、トランス-4-ヒドロキシ-L-プロリンの窒素原子を保護した化合物のカルボン酸部位をヒドロキシメチル基とし、スルホニル基に変換後、安息香酸単位を導入し、その後、光延反応により二級水酸基を反転しメチルエーテルとし、窒素原子上の保護基を除去後、安息香酸部位ベンゼン環の還元反応を行い、金属塩基により異性化後、油状生成物またはトリフルオロ酢酸塩、塩酸塩の結晶として得ていた(特許文献1、2参照)。

[0009] しかしながら、上記従来製法は、爆発性を有するアゾ試薬を用いる光延反応を必要とする点や、カラムクロマトグラフィーによる精製が必要である点など、大量合成には不都合な問題点を有していた。

[0010] また、ベンゼン環の還元で得たシス体を多く含む化合物を異性化する際ににおいても、シス体とトランス体の比を約1対1とする異性化しかできず、カラムクロマトグラフィーによる分離で目的とするトランス体を最大でも半量しか得られないという問題も有していた。

特許文献1:国際公開第2002/053534号パンフレット

特許文献2:PCT/JP2004/006471

## 発明の開示

### 発明が解決しようとする課題

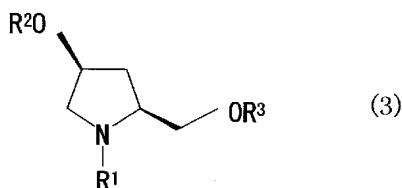
[0011] 本発明は、優れたVLA-4阻害作用と安全性を有する化合物の製造中間体として重要な化合物である、上記式(2)で表される化合物を得るための工業的に有利な製造方法を提供するものである。

## 課題を解決するための手段

[0012] 本発明者は銳意研究を進めた結果、重要な中間体である上記式(2)で表される化合物の製造に関して：

市販のシス-4-ヒドロキシ-L-プロリンを出発原料とし、塩基存在下、ラセミ化を抑制し、ワンポットでのアルキル化を行い、還元後、塩基存在下、アリールスルホニルクロリドまたはアルキルスルホニルクロリドと反応させ、次の式(3)

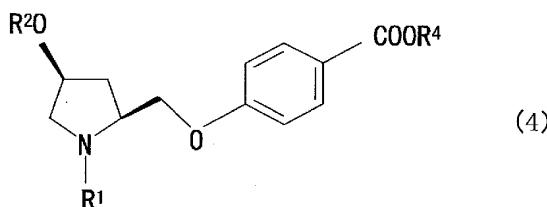
[0013] [化3]



[0014] (式中、R<sup>1</sup>はアミノ基の保護基を意味し、R<sup>2</sup>は前の定義と同じであり、R<sup>3</sup>は置換基を有していてもよいアリールスルホニル基または置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基を意味する。)

で示される化合物に変換し、4-ヒドロキシ安息香酸エステルとのSn2反応により、次の式(4)

[0015] [化4]



[0016] (式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>4</sup>は前の定義と同じである。)

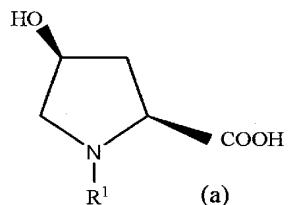
で表される化合物を得て、R<sup>1</sup>を脱離後、酸塩化物の結晶として得られることを見出した。この結果、光延試薬の使用が回避でき、また、結晶として化合物を得ることによりカラムクロマトグラフィー精製の回避が可能となった。

[0017] さらに、上記式(4)で表される化合物の還元反応において優位に生成するシス体化合物について、目的物であるトランス体化合物への異性化工程が必要であったが、この点についても、塩基で異性化後、系中に水を加え加水分解をすることによりトランス体とシス体の割合が約4対1となることを見出した。さらに、カンファースルホン酸を添加することにより、上記式(2)で表される化合物が優先的に結晶として得られることを見出した。この結果、カラムクロマトグラフィーによる精製が回避でき、トランス体のみの優先的な取得が可能となった。

[0018] これらの優れた改良によって、上記式(2)で表される、重要な中間体化合物を、より効率的に製造できる方法を見出して本発明は完成に至ったものである。

[0019] すなわち本発明は、式(a)

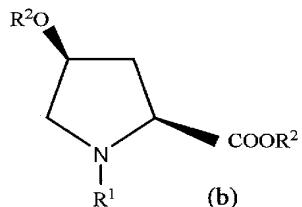
[0020] [化5]



[0021] (式中、R<sup>1</sup>はアミノ基の保護基を意味する。)

で表される化合物に、塩基存在下でアルキルハライドを作用させ、次いで、得られる式(b)

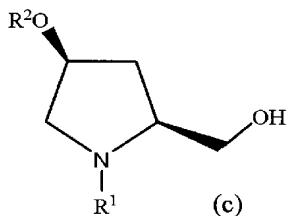
[0022] [化6]



[0023] (式中、R<sup>1</sup>は前の定義と同じであり、R<sup>2</sup>は低級アルキル基を意味する。)

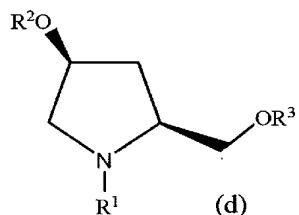
で表される化合物に、還元剤を反応させ、得られる式(c)

[0024] [化7]

[0025] (式中、 $\text{R}^1$ および $\text{R}^2$ は前の定義と同じ。)

で表される化合物に、塩基存在下で置換基を有していてもよいアリールスルホニルハライドまたは置換基を有していてもよいアルキルスルホニルハライドを反応させ、得られる式(d)

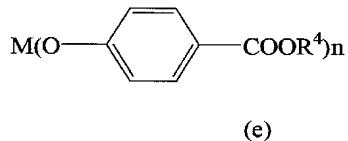
[0026] [化8]



[0027] (式中、 $\text{R}^1$ および $\text{R}^2$ は前の定義と同じであり、 $\text{R}^3$ は置換基を有していてもよいアリールスルホニル基または置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基を意味する。)

で表される化合物に、式(e)

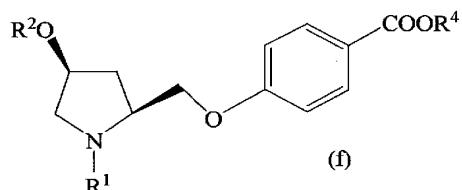
[0028] [化9]

[0029] (式中、 $\text{R}^4$ は置換基を有していてもよいアルキル基または置換基を有していてもよい

アラルキル基を意味し、Mはアルカリ金属原子またはアルカリ土類金属原子を意味し、nは整数の1または2を意味する。)

で表される化合物を反応させることを特徴とする式(f)

[0030] [化10]

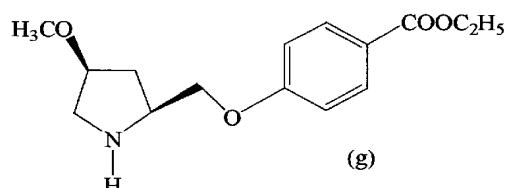


[0031] (式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>4</sup>は前の定義と同じである。)

で表される化合物の製造方法に関する。

[0032] また、本発明は、式(g)

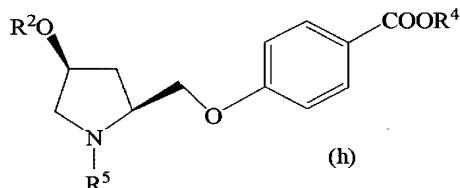
[0033] [化11]



[0034] で表される化合物のシュウ酸塩に関する。

[0035] さらに本発明は、式(h)

[0036] [化12]

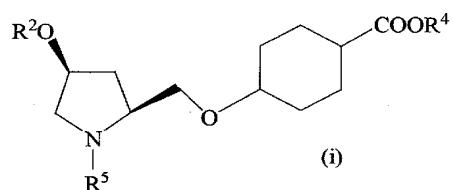


[0037] (式中、R<sup>2</sup>およびR<sup>4</sup>は前の定義と同じであり、R<sup>5</sup>は水素原子またはアミノ基の保護基

を意味する。)

で表される化合物を還元し、得られる式(i)

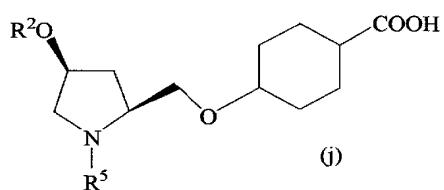
[0038] [化13]



[0039] (式中、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は前の定義と同じである。)

で表される化合物を、非プロトン性極性溶媒中で塩基で処理した後に、水を作用させて得られる式(j)

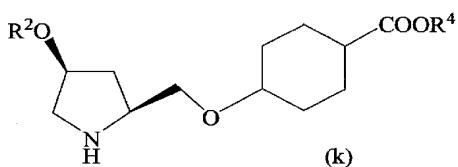
[0040] [化14]



[0041] (式中、R<sup>2</sup>およびR<sup>5</sup>は前の定義と同じである。)

で表される化合物を、アルコール存在下で酸で処理し、得られる式(k)

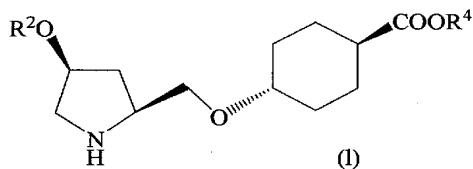
[0042] [化15]



[0043] (式中、R<sup>2</sup>およびR<sup>4</sup>は前の定義と同じである。)

で表される化合物を、カンファースルホン酸で処理し、酸付加塩として異性体を分離することを特徴とする式(l)

[0044] [化16]

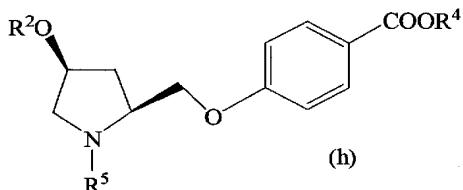


[0045] (式中、R<sup>2</sup>およびR<sup>4</sup>は前の定義と同じである。)

で表される化合物の製造方法に関する。

[0046] また、本発明は、式(h)

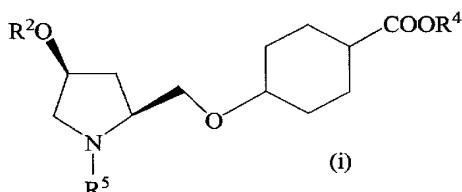
[0047] [化17]



[0048] (式中、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は前の定義と同じである。)

で表される化合物を還元し、得られる式(i)

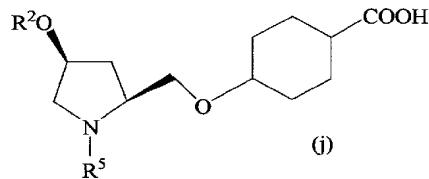
[0049] [化18]



[0050] (式中、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は前の定義と同じである。)

で表される化合物を、非プロトン性極性溶媒中で塩基で処理した後に、水を作用させて得られる式(j)

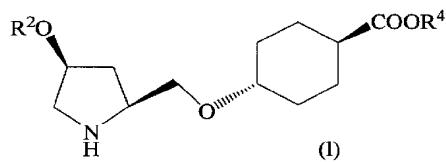
[0051] [化19]



[0052] (式中、R<sup>2</sup>およびR<sup>5</sup>は前の定義と同じである。)

で表される化合物を、カンファースルホン酸で処理し、酸付加塩として異性体を分離することを特徴とする式(1)

[0053] [化20]

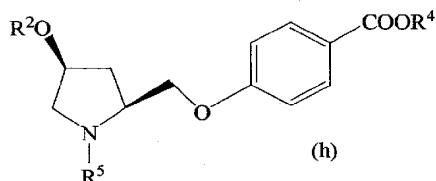


[0054] (式中、R<sup>2</sup>およびR<sup>4</sup>は前の定義と同じである。)

で表される化合物の製造方法に関する。

[0055] また、本発明は式(h)

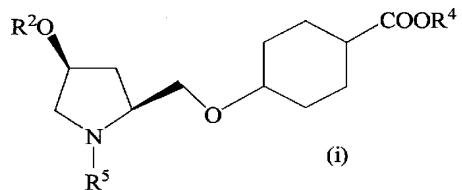
[0056] [化21]



[0057] (式中、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は前の定義と同じである。)

で表される化合物を還元し、得られる式(i)

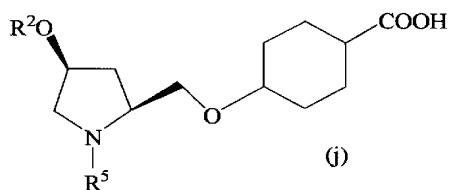
[0058] [化22]



[0059] (式中、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は前の定義と同じである。)

で表される化合物を、非プロトン性極性溶媒中で塩基で処理した後に、水を作用させて得られる式(j)

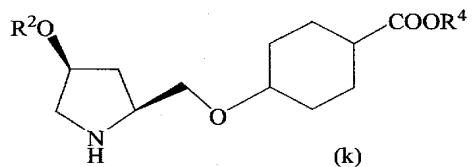
[0060] [化23]



[0061] (式中、R<sup>2</sup>およびR<sup>5</sup>は前の定義と同じである。)

で表される化合物を、塩として単離した後、アルコール存在下で酸で処理し、得られる式(k)

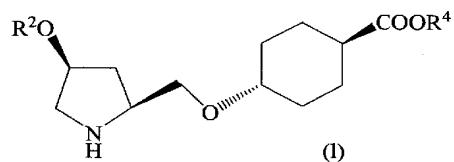
[0062] [化24]



[0063] (式中、R<sup>2</sup>およびR<sup>4</sup>は前の定義と同じである。)

で表される化合物を、カンファースルホン酸で処理し、酸付加塩として異性体を分離することを特徴とする式(l)

[0064] [化25]

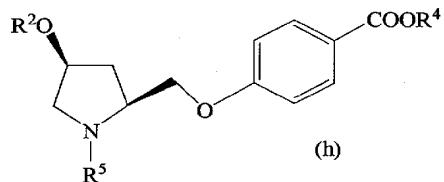


[0065] (式中、R<sup>2</sup>およびR<sup>4</sup>は前の定義と同じである。)

で表される化合物の製造方法に関する。

[0066] また、本発明は、式(h)

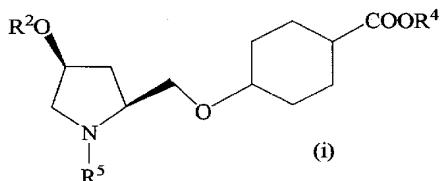
[0067] [化26]



[0068] (式中、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は前の定義と同じである。)

で表される化合物を還元し、得られる式(i)

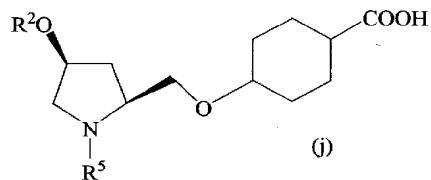
[0069] [化27]



[0070] (式中、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は前の定義と同じである。)

で表される化合物を、非プロトン性極性溶媒中で塩基で処理した後に、水を作用させて得られる式(j)

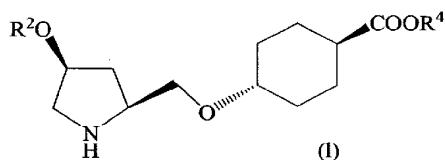
[0071] [化28]



[0072] (式中、R<sup>2</sup>およびR<sup>5</sup>は前の定義と同じである。)

で表される化合物を、塩として単離した後、カンファースルホン酸で処理し、酸付加塩として異性体を分離することを特徴とする式(l)

[0073] [化29]



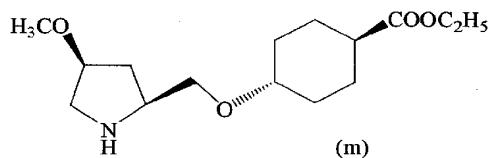
[0074] (式中、R<sup>2</sup>およびR<sup>4</sup>は前の定義と同じである。)

で表される化合物の製造方法に関する。

[0075] また、本発明は前記方法により得られた式(f)の化合物、式(f)の化合物のアミノ基の保護基を脱離させることにより得られた化合物、式(f)の化合物のアミノ基の保護基を脱離させ、さらに該アミノ基を別の保護基で保護することにより得られた化合物を原料化合物(h)として用いて、上記方法により式(h)の化合物から式(l)の化合物を製造する方法に関する。

[0076] また、本発明は、式(m)

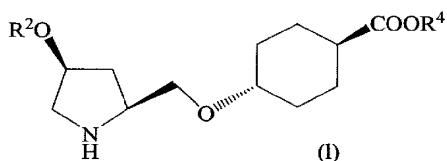
[0077] [化30]



[0078] で表される化合物のカンファースルホン酸塩に関する。

[0079] また、本発明は、前記方法によって得られる式(I)

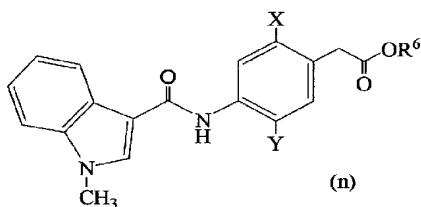
[0080] [化31]



[0081] (式中、R<sup>2</sup>およびR<sup>4</sup>は前の定義と同じである。)

で表される化合物に、式(n)

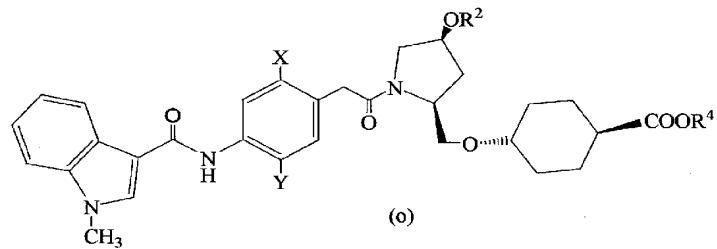
[0082] [化32]



[0083] (式中、R<sup>6</sup>は水素原子、置換基を有していてよい直鎖もしくは分岐鎖の低級アルキル基または置換基を有していてよいアラルキル基を意味し、Xは水素原子またはハロゲン原子を意味し、Yはハロゲン原子または低級アルコキシ基を意味する。)

で表される化合物を反応させることを特徴とする式(o)

[0084] [化33]

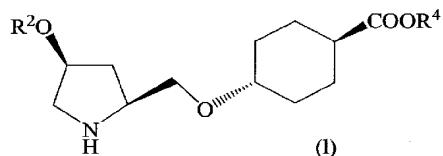


[0085] (式中、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、XおよびYは前の定義と同じである。)

で表される化合物の製造方法に関する。

[0086] また、本発明は、前記の方法によって得られる式(1)

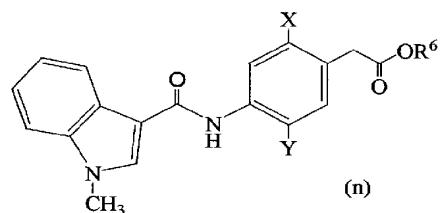
[0087] [化34]



[0088] (式中、R<sup>2</sup>およびR<sup>4</sup>は前の定義と同じである。)

で表される化合物に、式(n)

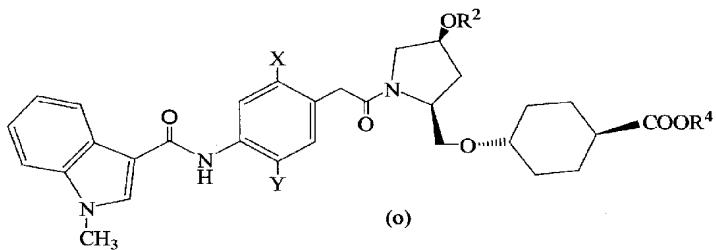
[0089] [化35]



[0090] (式中、R<sup>6</sup>、XおよびYは前の定義と同じである。)

で表される化合物を反応させ、得られる式(o)

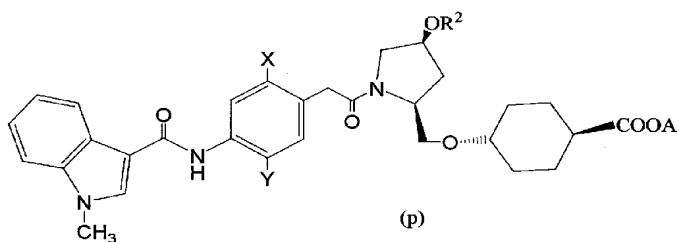
[0091] [化36]



[0092] (式中、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、XおよびYは前の定義と同じである。)

で表される化合物を加水分解することを特徴とする式(p)

[0093] [化37]

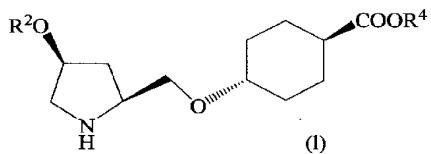


[0094] (式中、Aは、水素原子、アルカリ金属原子、アルカリ土類金属原子、有機アミンを意味する。R<sup>2</sup>、XおよびYは前の定義と同じである。)

で表される化合物またはそれらの水和物の製造方法に関する。

[0095] また、本発明は、前記方法によって得られる式(l)

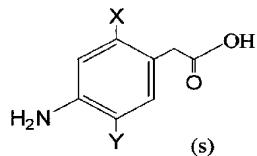
[0096] [化38]



[0097] (式中、R<sup>2</sup>およびR<sup>4</sup>は前の定義と同じである。)

で表される化合物に、式(s)

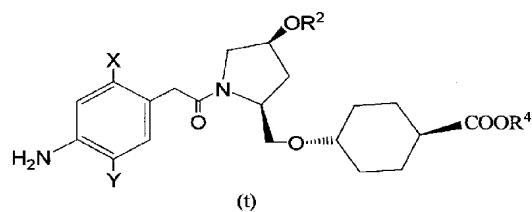
[0098] [化39]



[0099] (式中、XおよびYは前の定義と同じである。)

で表される化合物を反応させ、得られる式(t)

[0100] [化40]



[0101] (式中、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、XおよびYは前の定義と同じである。)

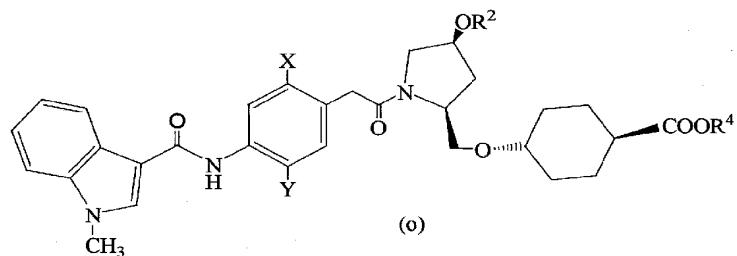
で表される化合物に、式(u)

[0102] [化41]



[0103] で表される化合物を反応させることを特徴とする式(o)

[0104] [化42]

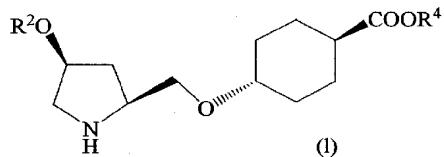


[0105] (式中、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、XおよびYは前の定義と同じである。)

で表される化合物の製造方法に関する。

[0106] さらに、本発明は、前記方法によって得られる式(l)

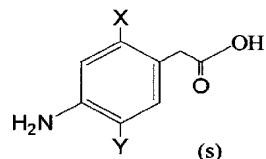
[0107] [化43]



[0108] (式中、R<sup>2</sup>およびR<sup>4</sup>は前の定義と同じである。)

で表される化合物に、式(s)

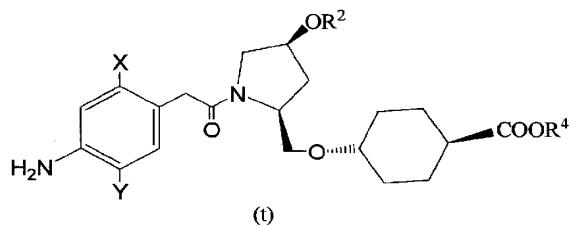
[0109] [化44]



[0110] (式中、XおよびYは前の定義と同じである。)

で表される化合物を反応させ、得られる式(t)

[0111] [化45]

[0112] (式中、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、XおよびYは前の定義と同じである。)

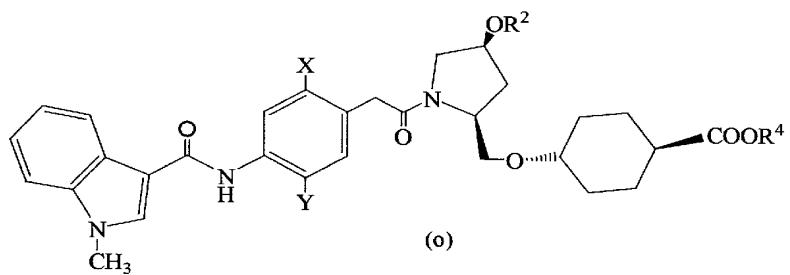
で表される化合物に、式(u)

[0113] [化46]



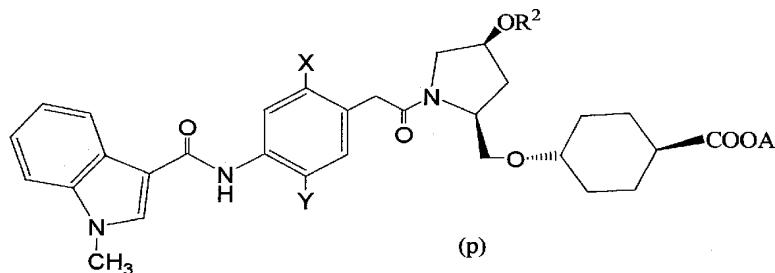
[0114] で表される化合物を反応させ、得られる式(o)

[0115] [化47]

[0116] (式中、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、XおよびYは前の定義と同じである。)

で表される化合物を、加水分解することを特徴とする式(p)

[0117] [化48]



[0118] (式中、R<sup>2</sup>、X、YおよびAは前の定義と同じである。)

で表される化合物またはそれらの水和物の製造方法に関する。

### 発明の効果

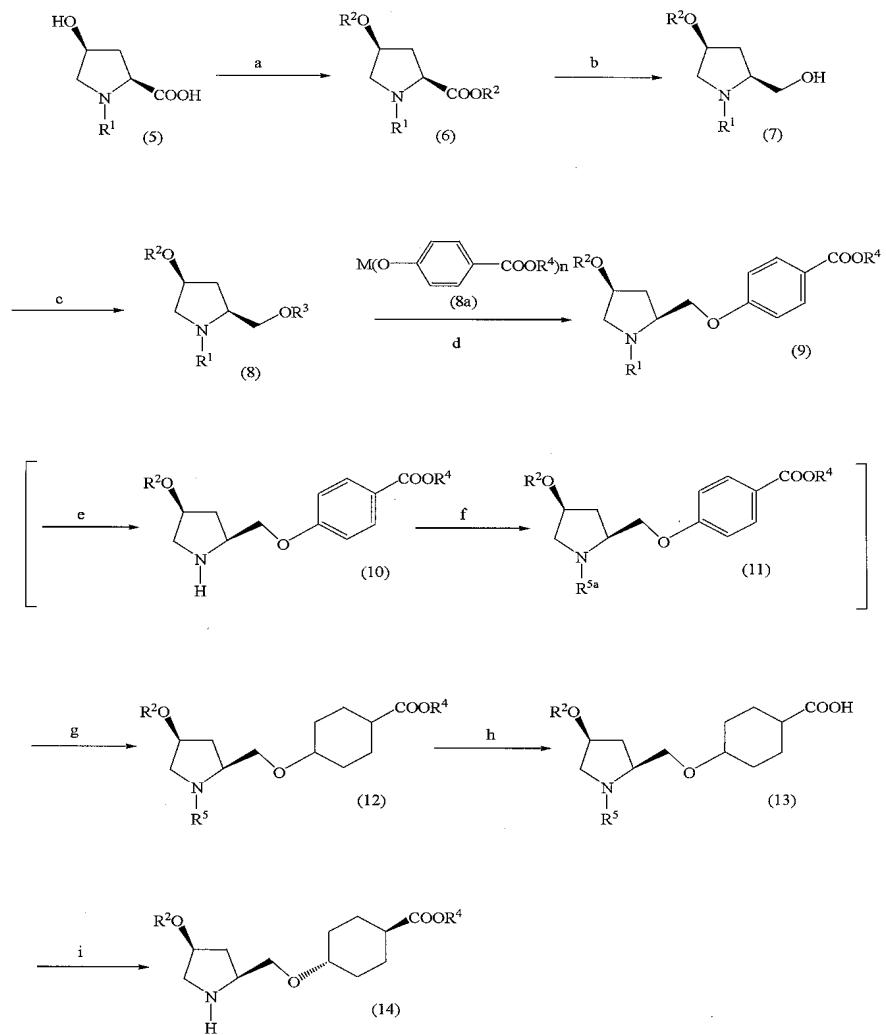
[0119] 本発明の製造方法を用いることにより、特許文献1の一般式(I)に記載の、優れたVLA-4阻害作用に基づく抗炎症作用を示しつつ高い安全性を有する医薬化合物を効率的に製造することが可能となった。

### 発明を実施するための最良の形態

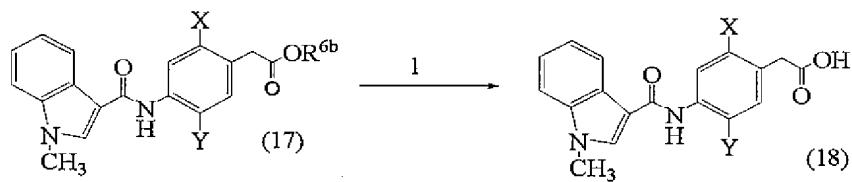
[0120] 以下に本発明を詳細に説明する。尚、本明細書中、低級アルキルは炭素数1～6のアルキルを意味する。

[0121] 本発明の好適な例の一つは、市販のシス-4-ヒドロキシ-L-プロリンを出発物質とする下記の工程図からなっている。

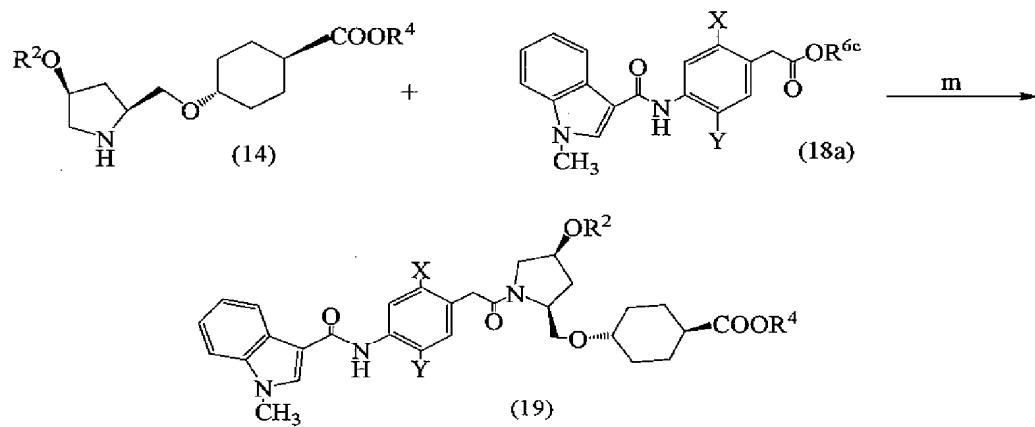
[0122] [化49]



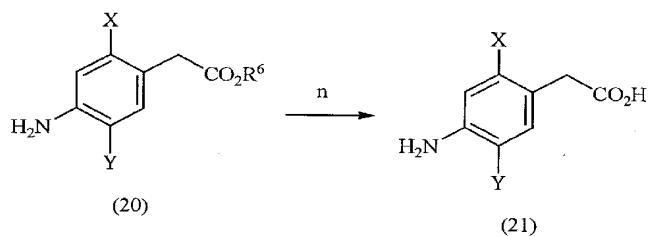
[0123] [化50]



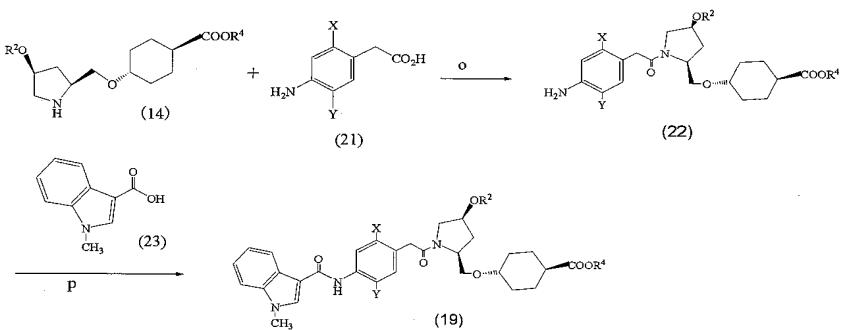
[0124] [化51]



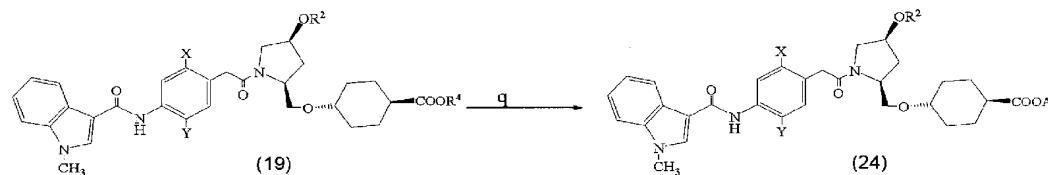
[0125] [化52]



[0126] [化53]



[0127] [化54]

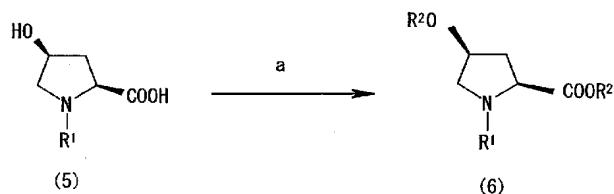


[0128] (式中、R<sup>5a</sup>はアミノ基の保護基を意味し、R<sup>6</sup>は水素原子、置換基を有してもよい直鎖もしくは分岐鎖の低級アルキル基または置換基を有していてもよいアラルキル基を意味し、R<sup>6b</sup>は置換基を有してもよい直鎖もしくは分岐鎖の低級アルキル基または置換基を有していてもよいアラルキル基を意味し、R<sup>6c</sup>は水素原子またはR<sup>6b</sup>を意味し、R<sup>1</sup>～R<sup>5</sup>、X、Y、n、MおよびAは前の定義と同じである。)

これらの各工程について以下に詳細に説明する。

[工程a]

[0129] [化55]



[0130] 本工程は、式(5)で表される化合物の水酸基をアルコキシ基へ、カルボン酸をエステルに変換する工程である。式(5)で表される化合物に塩基存在下でアルキルハライドを作用させることにより、式(6)で表される化合物が得られる。

[0131] 式(5)および(6)中、R<sup>1</sup>は、窒素原子(アミノ基)の保護基を意味する。保護基としては、例えば、『Protective Groups in Organic Synthesis, eds. by T. W. Greene and P. G. Wuts, John Wiley&Sons, Inc., New York, 1991』に記載されたものが好ましい。カーボネート系、アシリル系、アルキル系、またはアラルキル系等の保護基を挙げることができるが、置換もしくは無置換のアラルキルオキシカルボニル基、または第三級ブトキシカルボニル基等のアルキルオキシカルボニル基等、

カーボネート系の保護基が好ましい。これらのうちではアラルキルオキシカルボニル基、特にベンジルオキシカルボニル基が好ましい。 $R^2$ は、低級アルキル基を意味し、特に、メチル基およびエチル基が好ましい。

[0132] この工程では、式(5)で表される化合物に、溶媒中、塩基を作用させた後、アルキルハライドを添加することにより、式(6)で表される化合物を得ることができる。

[0133] 塩基としては、水素化ナトリウムを挙げることができる。使用量は2当量～5当量の範囲でよく、好ましくは2当量～2.5当量である。

[0134] アルキルハライドとしては、低級アルキル基のアルキルハライドが好ましく、特に、メチルハライドが好ましい。メチルハライドの例としては、ヨウ化メチルが挙げられ、使用量は2当量～5当量の範囲でよく、好ましくは、2当量～2.5当量である。

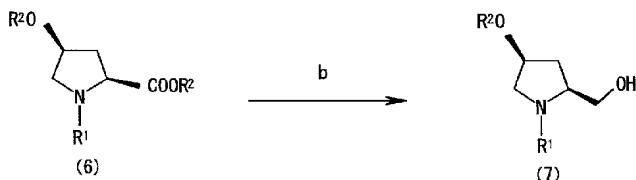
[0135] 用いる反応溶媒としては、反応を阻害しないものであれば特に制限はないが、N、N-ジメチルホルムアミド、N、N-ジメチルアセトアミド等の非プロトン性溶媒が好ましい。特にN、N-ジメチルアセトアミドが好ましい。

[0136] 反応温度は-78°C～溶媒の沸点の範囲でよいが、0°C～室温の範囲で実施するのが好ましい。

[0137] 反応時間は1時間～24時間の間でよいが、通常は3時間～6時間程度で完結する。

[工程b]

[0138] [化56]



[0139] 本工程は式(6)で表される化合物のエステルを還元し、一級水酸基に変換する工程である。反応は溶媒中、還元剤存在下で処理すればよい。

[0140] 式(6)および(7)中、 $R^1$ および $R^2$ は前の定義と同じである。

[0141] 還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素カ

ルシウム、水素化ホウ素亜鉛、水素化ホウ素マグネシウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム等の水素化ホウ素系還元剤；リチウムアルミニウムハライド等の水素化アルミニウム系還元剤が挙げられる。この中で、水素化ホウ素系還元剤が好ましく、水素化ホウ素ナトリウムが特に好ましい。

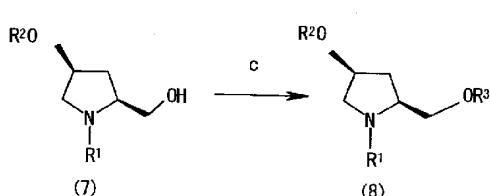
[0142] 還元剤の使用量は、式(6)で表される化合物に対して1. 1当量～5当量でよく、好ましくは2当量～3当量の範囲である。

[0143] 使用できる溶媒としては、反応に影響がなければ特に限定されないが、トルエン等の炭化水素系溶媒；メタノール、エタノール、イソプロパノール、t-ブタノール等のアルコール系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒等を挙げることができる。この中で炭化水素系溶媒が好ましく、トルエンが特に好ましい。トルエンを使用する場合、メタノールを1倍～5倍量、好ましくは2倍～3倍量添加すると、反応が促進される。

[0144] 反応温度は、反応に悪影響を与えない温度であればよく、好ましくは0℃～60℃、特に好ましいのは室温～50℃の範囲である。

「天相」

[0146] [45EZ]



[0147] 本工程は、ヒドロキシメチル基を置換スルホニルオキシ基に変換する工程であり、置換反応のために水酸基を脱離基に変換する工程である。脱離基は置換スルホニルオキシ基に限定されず、ハロゲン原子等脱離基としての機能を果たすのであれば特に制限はないが、置換スルホニル基を使用するのが好ましい。式(7)で表される化合物に、塩基存在下で置換基を有していてもよいアリールスルホニルハライドまたは置換基を有していてもよいアルキルスルホニルハライドを反応させることにより、式(8)で

表される化合物が得られる。

[0148] 式(7)および(8)中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は前の定義と同じである。R<sup>3</sup>は置換基を有してもよいスルホニル基であり、置換基を有してもよいアリールスルホニル基、または置換基を有してもよいアルキルスルホニル基を意味する。ここで、アリールスルホニル基としては、フェニルスルホニル基、C<sub>1-6</sub>アルキルフェニルスルホニル基等が挙げられる。アルキルスルホニル基としてはC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基が挙げられる。置換スルホニル基としてはp-トルエンスルホニル基、メタンスルホニル基が特に好ましい。

[0149] 反応は、置換または無置換のアリールスルホニルハライドまたはアルキルスルホニルハライド、さらに好ましくは置換スルホニルクロリドを塩基存在下で反応させればよい。

[0150] スルホニルハライドは、採用するスルホニルに対応するものを使用するが、例えば、p-トルエンスルホニルクロリド、メタンスルホニルクロリドを挙げることができる。これらを、式(7)で表される化合物に対して1当量～2.5当量の範囲、特に、1当量～1.5当量で使用するのが好ましい。

[0151] 用いる塩基としては、トリエチルアミン、N, N-ジメチルアニリン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等のアルキルアミン類、芳香族アミン類、または含窒素複素環化合物類等の有機塩基、あるいは、アルカリ金属、アルカリ土類金属の炭酸塩、炭酸水素塩等であって、無水炭酸カリウム、無水炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基を使用すればよい。好ましくは、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基である。特に好ましいものとしてはトリエチルアミンが挙げられる。これらの使用量は、化合物(7)に対して1当量～10当量の範囲でよく、好ましくは1当量～2.5当量で、使用するスルホニルハライドと当モル量を使用すればよい。トリエチルアミンを用いる場合、トリメチルアミン塩酸塩を0.01当量～1当量、好ましくは0.05当量～0.1当量添加すると反応が促進される。

[0152] 反応溶媒は、反応を阻害しないものであれば特に制限はないが、トルエン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；塩化メチレン、1, 2-ジクロロエタン等の塩素系溶媒；アセトニトリル等のニトリル系溶媒を挙げ

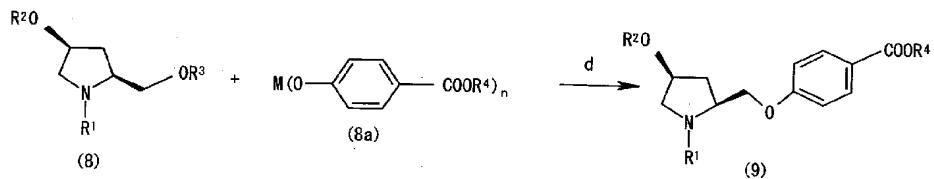
ることができる。好ましい溶媒としてはトルエン等の炭化水素系溶媒およびアセトニトリル等のニトリル系溶媒を挙げることができ、特に好ましい溶媒としては、トルエンが挙げられる。

[0153] 反応温度は-78°C～溶媒の沸点の範囲でよいが、0°C～室温の範囲で実施するのが好ましい。

[0154] 反応時間は、5分～24時間の間でよいが、通常は30分～6時間程度で完結する。

[工程d]

[0155] [化58]



[0156] 本工程は、式(8)で表される化合物に安息香酸ユニット(8a)を導入する工程である。式(8)で表される化合物に式(8a)で表される化合物を反応させることにより、式(9)で表される化合物が得られる。

[0157] 式(8)、(8a)および(9)中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は前の定義と同じである。R<sup>4</sup>は置換基を有していてもよいアルキル基または置換基を有していてもよいアラルキル基を意味する。アラルキル基としては、フェニル-C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルキルフェニル-C<sub>1-6</sub>アルキル基等が挙げられる。このうち、無置換の低級アルキル基が好ましく、メチル基またはエチル基が特に好ましい。Mはアルカリ金属原子またはアルカリ土類金属原子を意味し、nは整数1または2を意味する(Mがアルカリ金属原子の場合はn=1、Mがアルカリ土類金属原子の場合はn=2)。

[0158] この安息香酸ユニットの導入には4-ヒドロキシ安息香酸エステルを使用すればよい。例えば、メチルエステルおよびエチルエステルを市販品として入手することができる。この安息香酸化合物をナトリウム、カリウム、あるいはリチウムフェノラート誘導体、さ

らにはカルシウムフェノラート誘導体に変換し、これと先の式(8)で表される化合物とのカップリング反応を実施すればよい。この反応は一般的なフェノラートアニオンの反応であり、アリールエーテル結合を形成する反応として公知である。したがって、式(8a)の化合物において、Mで表される金属原子(陽イオン)はアルカリ金属原子またはアルカリ土類金属原子から選ばれる金属原子であればよい。また、これらの中ではアルカリ金属原子が好ましく、リチウム、ナトリウム、あるいはカリウムが好ましく、より好ましくはナトリウムまたはカリウムである。

[0159] 反応に用いる溶媒としては、反応を阻害しないものであれば特に制限はないが、トルエン等の炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、あるいはN, N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド等の非プロトン製極性溶媒を挙げることができる。これらの中ではテトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド等が好ましく、また、一般的に用いられる範囲で無水であるものが好ましい。

[0160] これらの溶媒中、市販の4-ヒドロキシ安息香酸エステルにアルカリ金属、アルカリ土類金属の炭酸塩、炭酸水素塩等の、無水炭酸カリウム、無水炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、そして式(8)で表される化合物を添加して反応を実施すればよい。この他、水素化金属類によって4-ヒドロキシ安息香酸エステルを処理して予めフェノラート(8a)を調製し、次いで式(8)で表される化合物を添加する方法でもよい。

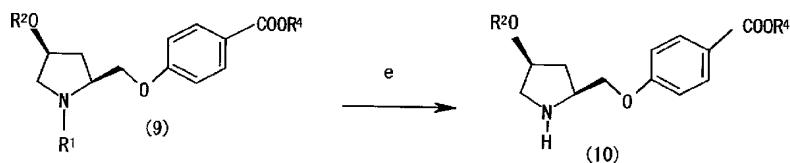
[0161] 反応温度は、0°C～溶媒の沸点の範囲、好ましくは50°C～120°Cの範囲である。

[0162] 反応時間は、30分～72時間の間でよいが、通常は20時間～48時間程度で完結する。

[0163] また、本反応はエステル基の加水分解、スルホニルオキシ体(8)の分解を回避するために、無水の条件下で実施するのが好ましい。

[工程e]

[0164] [化59]



[0165] 本工程は、窒素原子の保護基R<sup>1</sup>を脱離し、酸との塩として式(10)で表される化合物の結晶を得る工程である。反応は、加水分解反応および接触水素化反応等により行うことができる。

[0166] 式(9)および(10)中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>4</sup>は前の定義と同じである。

[0167] 本工程では、窒素原子上の保護基を脱離する。この保護基の脱離は、式(9)で表される化合物において存在する保護基が芳香環を含む保護基であるときには特に脱離することが好ましい。これは、引き続く工程において実施される安息香酸部分の芳香環の還元反応によって、保護基に含まれる芳香環が還元されるとそれ以降の反応が煩雑になるからである。

[0168] 本工程は、選択した保護基に応じて、窒素原子上の保護基を除去する公知の方法(例えば、『Protective Groups in Organic Synthesis, eds. by T. W. Greene and P. G. Wuts, John Wiley&Sons, Inc. , New York, 1991』参照。)にしたがって実施すればよい。

[0169] 保護基を除去後、溶媒中に酸を添加し、析出した結晶をろ過し、式(10)で表される化合物が得られる。ここで、式(10)で表される化合物を塩の結晶として得ることで、式(10)で表される化合物の安定性が向上するとともに、カラム操作を回避することができる。

[0170] 例えば、R<sup>1</sup>がベンジルオキシカルボニル基である場合、中性条件下で接触水素化により脱保護すればよいが、使用する触媒としてはパラジウム-炭素、水酸化パラジウム(II)等のパラジウム触媒、あるいは二酸化白金等の白金触媒等を挙げることができる。この中で、パラジウム-炭素が好ましい。

[0171] また、使用する溶媒としては、反応を阻害するものでなければ特に制限はないが、

メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒を挙げることができ、この中でメタノールまたはエタノールが好ましい。

[0172] 水素圧は、常圧～10Mpaの範囲で実施でき、常圧～1Mpaの範囲が好ましい。結晶化のために添加する酸としては、シュウ酸、酒石酸、トリフルオロ酢酸等のカルボン酸が挙げられ、シュウ酸またはトリフルオロ酢酸が好ましい。上記式(10)で表される化合物のR<sup>2</sup>がメチル基であり、R<sup>4</sup>がエチル基である場合、シュウ酸塩として得ることが好ましい。

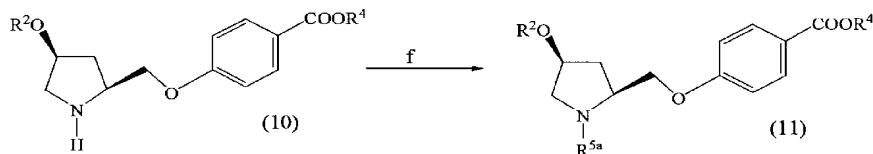
[0173] 晶析溶媒は、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒；ヘキサン等の炭化水素系溶媒とジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル等のエーテル系溶媒または酢酸エチル等のエステル系溶媒との混合溶媒を用いればよく、メタノールまたはエタノールが好ましい。

[0174] 晶析温度は0℃～50℃の範囲で実施可能であるが、0℃～室温の範囲が好ましい。

[0175] 晶析時間は1時間～24時間の間でよい。

[工程f]

[0176] [化60]



[0177] 本工程は、窒素原子に保護基を導入する工程である。

[0178] 式(10)および(11)中、R<sup>2</sup>およびR<sup>4</sup>は前の定義と同じである。R<sup>5a</sup>はアミノ基の保護基を意味する。

[0179] 反応終了後、溶媒中で析出した結晶をろ過し、化合物(11)が得られる。

[0180] 本工程は、窒素原子上に保護基を導入する公知の方法(例えば、『Protective Groups in Organic Synthesis, eds. by T. W. Greene and P. G. Wuts, John Wiley&Sons, Inc., New York, 1991』参照。)にしたがって実施すれば

よい。保護基としては第三級ブトキシカルボニル基およびベンジルオキシカルボニル基が好ましい。

[0181] 結晶化の溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒と水との混合溶媒が好ましく、特にメタノール、エタノールが好ましい。

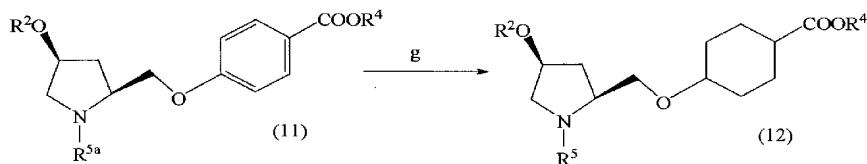
[0182] 晶析温度は0°C～50°Cの範囲で実施すればよく、好ましくは0°C～室温の範囲である。

[0183] 反応時間は、1時間～24時間の間でよい。

[0184] 前記工程eおよびfは任意の工程である。

[工程g]

[0185] [化61]



[0186] 本工程は、ベンゼン環部分を還元して、シクロヘキサン環に変換する工程である。

[0187] 式(11)および(12)中、R<sup>5</sup>は水素原子またはアミノ基の保護基を意味し、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5a</sup>は、前の定義と同じである。

[0188] 本工程は、ベンゼン環に水素を添加してシクロヘキサン環に変換する方法として一般的に知られている方法のうちで、緩和な条件として知られている方法を適用すればよい。例えば、W. M. Pearlman等の方法(『Organic Synthesis, Collective volume 5, p670–672, John Wiley& Sons, Inc.』参照。)を挙げることができる。この還元反応はシス選択性が高く、1, 4-シス体が優位に得られる。

[0189] ベンゼン環を水素添加する工程で使用する触媒は、商業的に入手可能なパラジウム-炭素触媒、酸化白金触媒、炭酸ストロンチウム触媒、ロジウム-アルミナ触媒、ロジウム-炭素触媒等を使用すればよいが、これらのうちではロジウム-アルミナ触媒が最も好ましい。

[0190] 使用する触媒の量は、還元される基質の重量に対して1%～50%で実施できるが

、3%～20%の範囲が好ましい。

[0191] 溶媒は、反応を阻害するものでなければ特に制限はないが、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒を使用することができ、好ましくはアルコール系溶媒であり、メタノールあるいはエタノールを挙げることができる。この溶媒中に、容積割合で5%～20%の範囲で酢酸またはトリフルオロ酢酸を共存溶媒として添加するのが好ましい。

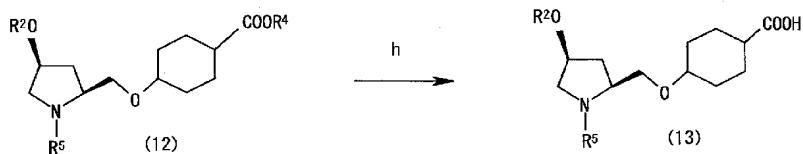
[0192] 反応の水素圧は常圧～10MPaの範囲で実施できるが、好ましくは常圧～1.5MPaの範囲である。

[0193] 反応温度は0°C～100°Cの範囲でよく、好ましくは室温～60°Cの範囲である。

[0194] 反応時間は、1時間～72時間の間でよいが、通常は1時間～48時間程度で完結する。

[工程h]

[0195] [化62]



[0196] 本工程は、式(12)で表される化合物の塩基によるエノレート経由の異性化と引きつづく加水分解反応によって、所望の相対配位のトランス体割合を向上させる工程である。反応は、非プロトン性極性溶媒中で塩基で処理し、水を作用させることにより行われる。

[0197] 式(12)および(13)中、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は前の定義と同じである。

[0198] 用いる溶媒としては、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド等の非プロトン性溶媒；ジメチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；アセトニトリル等のニトリル系溶媒を挙げることができるが、非プロトン性溶媒が好ましい。この中で、特に好ましくはN, N-ジメチルホルムアミドまたはN, N-ジメチルアセトアミドである。この時、式(12)で表される化合物の1.5当量～5当量、好ましくは2当量

~4当量の、R<sup>4</sup>に対応するアルコールを添加すると、反応が促進される。

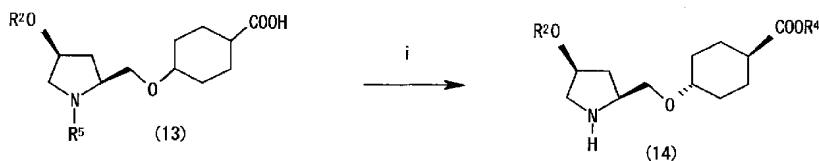
[0199] 使用する塩基としては、金属水素化物または金属アルコキサイドを挙げることができ、金属アルコキサイドが好ましい。金属水素化物としては、例えば水素化ナトリウムを挙げることができ、金属アルコキサイドとしては、例えばナトリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシド等を挙げができる。使用量は1当量~4当量でよく、好ましくは2当量~2.5当量である。

[0200] 反応温度は0°C~60°Cの範囲で実施すればよく、好ましくは0°C~室温である。

[0201] この温度で、1時間~10時間攪拌した後、水を1当量~5当量、好ましくは2当量~3当量加え、0°C~60°Cの範囲、好ましくは0°C~室温の範囲で、5時間~24時間攪拌することにより、反応が終了する。

[工程i]

[0202] [化63]



[0203] 本工程は、酸により窒素原子上の保護基を脱離すると同時に、カルボン酸をエステル基に変換し、また酸によりトランス体を優先的に結晶として得る工程である。反応は、アルコール存在下で酸で処理することにより行われる。

[0204] 式(13)および(14)中、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は前の定義と同じである。

[0205] 前記工程hで得られた式(13)で表される化合物は、単離せずに本工程iの反応に用いることができるが、塩として単離した後、反応に用いてもよい。塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩等のアルカリ金属の塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属の塩またはトリエチルアミン塩、N-メチルグルカミン塩、N-ベンジルエタノールアミン塩、エタノールアミン塩、tert-ブチルアミン塩、トリス(ヒドロキ

シメチル)アミノメタン塩、シクロヘキシルアミン塩等の有機アミン塩等が挙げられ、特にシクロヘキシルアミン塩が好ましい。

[0206] 用いる酸としては、窒素原子上の保護基を除去する公知の方法に従えばよく、塩酸、硫酸または市販の1N塩酸-エタノール溶液、4N塩酸-ジオキサン、(-)カンファースルホン酸、カンファースルホン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸等の無機酸または有機酸が好ましい。無機酸を用いる場合は溶媒としてトルエン、メチルエチルケトン等の炭素系溶媒、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒が挙げられる。この中で、(-)カンファースルホン酸または1N塩酸-エタノールが好ましい。

[0207] トランス体の塩を得る際に用いる酸は、(-)カンファースルホン酸、(±)カンファースルホン酸、(-)酒石酸が好ましく、特に(-)カンファースルホン酸が好ましく、0.5当量～2当量、好ましくは0.7当量～1当量添加するのが好ましい。

[0208] ここで、窒素原子上の保護基を除去する酸とトランス体の塩を得る際に添加する酸は同じ酸を用いることが好ましく、特に(-)カンファースルホン酸を用いることが好ましい。この場合、一度の酸の添加で保護基の脱離、エステル基への変換及びトランス体の取得が可能である。

[0209] 反応温度は室温～溶媒の沸点までの範囲で実施すればよく、50°C～沸点の範囲が好ましい。

[0210] 反応時間は、1時間～24時間である。

[0211] 窒素原子上の保護基を除去する酸とトランス体の塩を得る際に添加する酸が異なる場合、窒素原子上の保護基を除去する酸との反応終了後、無機塩基により中和し、溶媒中、トランス体の塩を得るための酸を加え、析出した結晶をろ過し、式(14)で表される化合物が得られる。

[0212] 中和に用いる無機塩基としては、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩または炭酸水素塩が好ましい。

[0213] 用いる溶媒は、トルエン等の炭化水素系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒、酢酸エチル等のエ斯特ル系溶媒；イソプロピルアルコール等のアルコール系溶媒が挙げられる。この中で、メチルエチルケトンまたは酢酸エチルが好ましい。

。

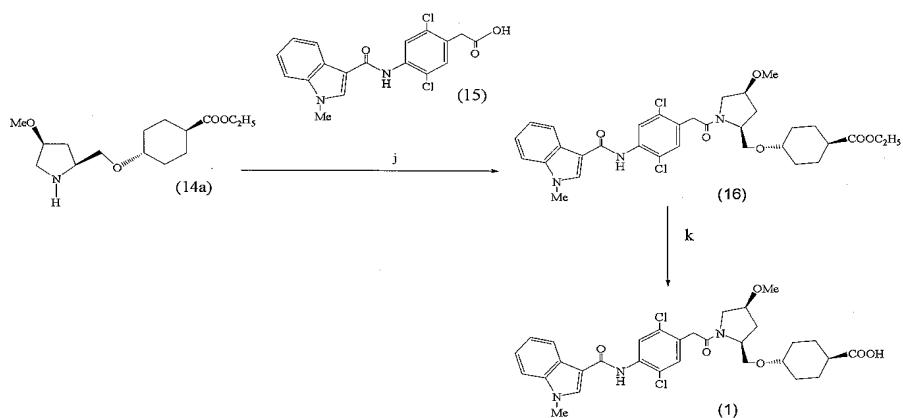
[0214] 晶析温度は0°C～溶媒の沸点の範囲でよく、0°C～50°Cが好ましい。

[0215] 晶析時間は1時間～24時間でよい。

[0216] 上記式(14)で表される化合物のR<sup>2</sup>がメチル基でありR<sup>4</sup>がエチル基である場合、(一)カンファースルホン酸塩として得ることにより、目的物であるトランス体を優先的に得ることができ、異性体分離が可能となった。

[工程jおよびk]

[0217] [化64]

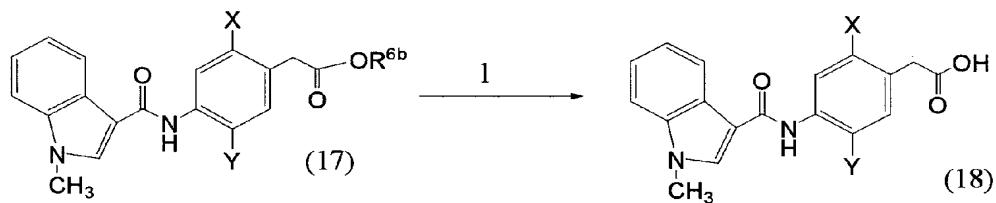


[0218] このようにして製造された式(14)で表される化合物は、公知の方法にしたがって、カルボン酸との縮合反応に使用する。上記のように、式(14)で表される化合物のR<sup>2</sup>がメチル基であり、R<sup>4</sup>がエチル基である場合(式(14a))、式(15)で表される化合物との縮合反応により式(16)で表される化合物(ここで、R<sup>2</sup>はメチル基であり、R<sup>4</sup>はエチル基である)に変換することができる(工程j)。式(15)で表される化合物は国際公開第2002/053534号パンフレットに記載の方法により製造することができる。

[0219] また、式(16)で表される化合物から式(1)で表される化合物への工程は、エステル体を切断する公知の方法(『Protective Groups in Organic Synthesis, eds. by T. W. Greene and P. G. Wuts, John Wiley&Sons, Inc., New York, 1991』参照。)で、遊離カルボン酸に変換可能である(工程k)。

[工程l]

[0220] [化65]



[0221] 本工程は、式(17)で表されるエステル化合物を加水分解して式(18)の化合物を製造する工程である。式中、R<sup>6b</sup>は置換基を有していてもよい直鎖もしくは分岐鎖の低級アルキル基または置換基を有していてもよいアラルキル基を意味する。ここで、低級アルキル基としては炭素数1～6のアルキル基が挙げられる。アラルキル基としてはフェニルC<sub>1～6</sub>アルキル基が挙げられる。また、これらのアルキル基またはアラルキル基に置換し得る基としては、1～3個のハロゲン原子、炭素数1～6のアルコキシ基等が挙げられる。R<sup>6b</sup>としては、好ましくはメチル基、エチル基、第三級ブチル基、ベンジル基、4-メトキシベンジル基を挙げることができ、メチル基、エチル基がさらに好ましい。Xは水素原子またはハロゲン原子を意味し、Yはハロゲン原子または低級アルコキシ基を意味する。低級アルコキシ基としては、炭素数1～6のアルコキシ基が挙げられる。XおよびYはそれぞれ独立して塩素原子またはフッ素原子である場合が好ましく、XおよびYが共に塩素原子である場合がさらに好ましい。

[0222] 本工程は、エステルを加水分解して遊離のカルボン酸にする一般的な方法であり、アルコキシカルボニル基をカルボン酸に変換する一般的な方法(『Protective Groups in Organic Synthesis, eds. by T. W. Greene and P. G. Wuts, John Wiley&Sons, Inc., New York, 1991』参照)で実施できる。

[0223] 使用する溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等のアルコール系溶媒、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒を挙げることができる。この中で、メタノールが好ましい。

[0224] 加水分解試薬としては、酸、アルカリ共に使用できるが、ナトリウム、カリウム、リチウ

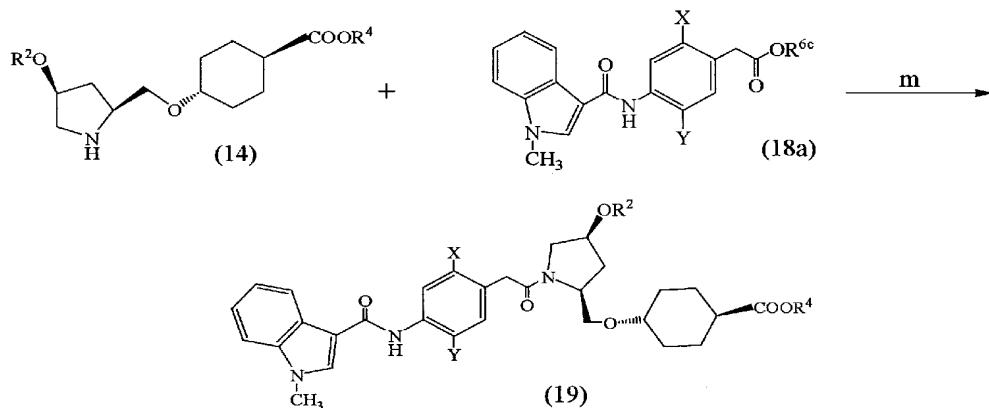
ム等のアルカリ金属水酸化物またはマグネシウム、カルシウム等のアルカリ土類水酸化物が挙げられる。この中で、水酸化ナトリウムが好ましい。

[0225] 反応温度は室温～溶媒の沸点の範囲が望ましい。

[0226] 反応時間は、30分～5時間で良く、通常は1時間～2時間で完結する。

[工程m]

[0227] [化66]



[0228] 本工程は、式(14)で表される化合物と式(18a)の化合物を縮合させて式(19)の化合物を製造する工程である。式(18a)の化合物は式(17)の化合物または式(18)の化合物のいずれかである。式中、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{X}$ および $\text{Y}$ は前の定義と同じである。 $\text{R}^{6c}$ は水素原子または $\text{R}^{6b}$ を示す。式(18a)の化合物の $-\text{OR}^{6c}$ がエステルの場合、活性エステルが好ましい。

[0229] 本工程は、公知のアミド化反応を採用できる。

[0230] 用いる溶媒は、反応を阻害するものでなければ特に制限はないが、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、トルエン等の炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、またはジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒を挙げることができる。特にアセトニトリルが好ましい。

[0231] これらの溶媒中で、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸

塩、N, N-ジシクロヘキシリカルボジイミド、N, N-カルボニルジイミダゾール、またはそれらの同類物である縮合剤を使用して反応を実施すればよい。特に、N, N-ジメチルホルムアミド中で、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、N, N-ジシクロヘキシリカルボジイミドを使用して反応を実施するのが好ましく、1当量～3当量、好ましくは1当量～1.5当量添加するのが好ましい。

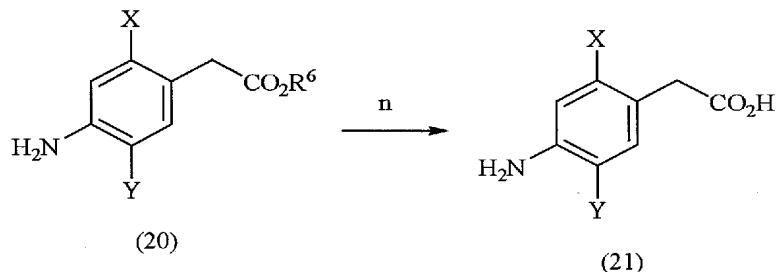
[0232] また、この反応は、トリエチルアミンまたはN, N-ジメチルアミノピリジン等の有機アミン系塩基、または有機アミン系塩基の存在下に実施してもよく、1当量～4当量、好ましくは2当量～2.5当量添加するのが好ましい。

[0233] さらに、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等の活性エステル化試薬の共存下に実施してもよく、0.5当量～3当量、好ましくは1当量～1.5当量添加するのが好ましい。

[0234] 反応温度は、室温～50℃で、好ましくは室温である。反応時間は、2～24時間で、通常4～6時間程度で完結する。

[工程n]

[0235] [化67]

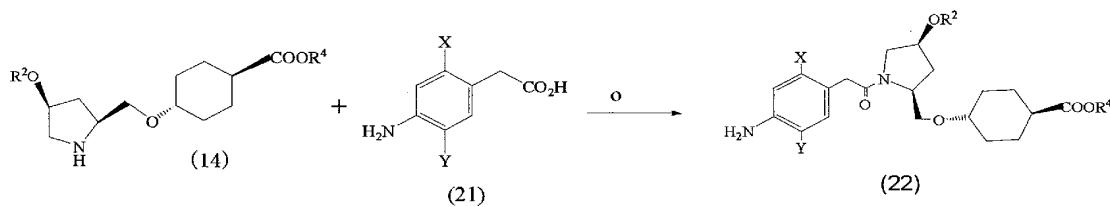


[0236] 本工程は、式(20)のエステル化合物を加水分解して、カルボン酸に変換する工程である。式中、R<sup>6</sup>は水素原子、置換基を有していてもよい直鎖もしくは分岐鎖の低級アルキル基または置換基を有していてもよいアラルキル基を意味する。X、Yは前の定義と同じである。

[0237] 本工程は、工程1と同様にして通常の加水分解手段により行われる。

## 工程o]

[0238] [化68]



[0239] 本工程は、式(21)のカルボン酸と式(14)の化合物を縮合する工程である。式中、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{X}$ および $\text{Y}$ は前の定義と同じである。

[0240] 本工程は、通常の縮合反応を採用できる。

[0241] 用いる溶媒は、反応を阻害するものでなければ特に制限はないが、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、トルエン等の炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、またはアセトニトリル、 $\text{N}, \text{N}$ -ジメチルホルムアミド、 $\text{N}$ -メチル-2-ピロリドン等の非プロトン性極性溶媒を挙げることができる。好ましくはアセトニトリルである。

[0242] これらの溶媒中で、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、 $\text{N}, \text{N}$ -ジシクロヘキシルカルボジイミド、 $\text{N}, \text{N}$ -カルボニルジイミダゾール、またはそれらの同類物である縮合剤を使用して反応を実施すればよい。特に、 $\text{N}, \text{N}$ -ジメチルホルムアミド中で、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、 $\text{N}, \text{N}$ -ジシクロヘキシルカルボジイミドを使用して反応を実施するのが好ましく、1当量～3当量、好ましくは1当量～1.5当量添加するのが好ましい。

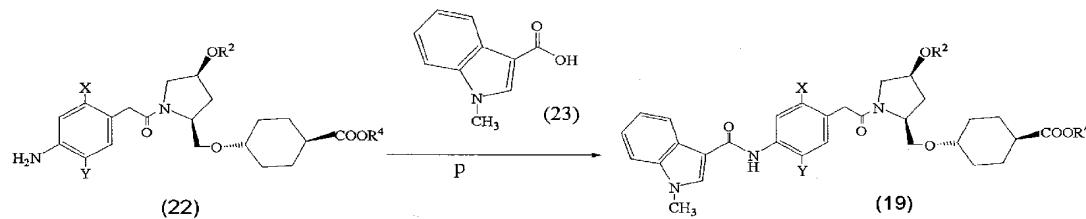
[0243] また、この反応は、トリエチルアミンまたは $\text{N}, \text{N}$ -ジメチルアミノピリジン等の有機アミン系塩基、または有機アミン系塩基の存在下に実施してもよく、1当量～4当量、好ましくは2当量～2.5当量添加するのが好ましい。

[0244] さらに、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等の活性エステル化試薬の共存下に実施してもよく、0.5当量～3当量、好ましくは1当量～1.5当量添加するのが好ましい。

[0245] 反応温度は、室温～50℃で、好ましくは室温である。反応時間は、2～24時間で、通常4～6時間程度で完結する。

[工程p]

[0246] [化69]

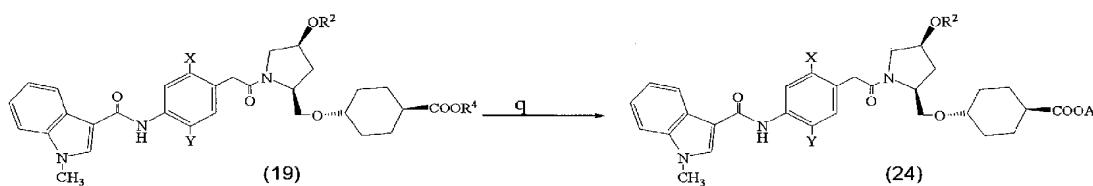


[0247] 本工程は、式(22)の化合物にアミド結合を形成させ、式(19)の化合物を製造する工程である。式中、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、XおよびYは前の定義と同じである。

[0248] 反応溶媒としては、塩化メチレン、1, 2-ジクロロエタン等の塩素系溶媒、トルエン、ベンゼン等の炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、アセトニトリルを用いることができるが、好ましくは、塩化メチレン、1, 2-ジクロロエタン等の塩素系溶媒、トルエン、ベンゼン等の炭化水素系溶媒またはアセトニトリルである。特に、1, 2-ジクロロエタン、トルエンおよびアセトニトリルが好ましい。

[0249] 反応温度は、室温～溶媒の沸点の範囲が望ましい。反応時間は、5～20時間でよく、通常10時間程度で完結する。

[0250] [化70]



[0251] 本工程は、式(19)の化合物を、塩の形態として製造する工程である。式中、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、XおよびYは前の定義と同じである。

[0252] ここで、Aとしては、水素原子、ナトリウム、カリウム、リチウム等のアルカリ金属、マグネシウム、カルシウム等のアルカリ土類金属またはトリエチルアミン、N-メチルグルカミン、N-ベンジルエタノールアミン、エタノールアミン、tert-ブチルアミン、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、シクロヘキシリアミン等の有機アミン等が挙げられる。さらに水和物として単離してもよい。

[0253] 用いる溶媒は、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等のアルコール系溶媒、またはジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒等を挙げることができる。好ましくは、イソプロピルアルコールである。

[0254] 加水分解試薬は、ナトリウム、カリウム、リチウム等のアルカリ金属水酸化物またはマグネシウム、カルシウム等のアルカリ土類水酸化物が挙げられる。この中で、水酸化ナトリウムが好ましい。

〔0255〕 反応温度は室温～溶媒の沸点の範囲が望ましい。

〔0256〕 反応時間は、30分～5時間で良く、通常は2時間程度で完結する。

[0257] 式(24)で表される化合物の精製手段は、洗浄、抽出、再結晶、各種クロマトグラフィー等を適宜組み合せて行なうことができる。

〔0258〕 再結晶法を行う場合、用いる溶媒は、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール

ル等のアルコール系溶媒、またはジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒、メチルブチルケトン、アセトン等の水溶性炭化水素溶媒等を挙げることができる。好ましくは、アセトンである。溶媒の結晶中への含水率は1～20%で、好ましくは10%含水である。

[0259] これらの溶媒に粗結晶を溶解後、活性炭素を加え炭処理を実施してもよく、粗晶重量に対し、0.01～0.5倍量、好ましくは0.05倍量添加するのが好ましい。

[0260] 攪拌温度は、10～40°Cの範囲でよく、好ましくは室温15～25°Cである。攪拌時間は、3～40時間で良く、好ましくは20～30時間である。

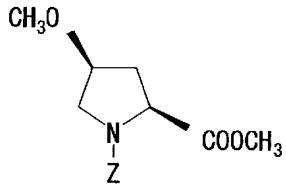
### 実施例

[0261] 次に、実施例を挙げて本発明を詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

#### [実施例1]

(4R)-メキシ-(2S)-プロリンメチルエステル-1-カルボン酸ベンジルエステル(下記式中Zはベンジルオキシカルボニル基を意味する。)

[0262] [化71]



[0263] (1)1-ベンジルオキシカルボニル-(4R)-メキシ-(2S)-プロリン150g(0.57mol)をジメチルホルムアミド(DMF)1000mlに溶解し、内温30°C～50°CでNaH 47.5g(2.1eq.)を添加した。同温で約30分攪拌後、MeI 77.0ml(2.2eq.)を滴下し4時間攪拌した。反応液に水を加え、トルエンで2回抽出し有機層を水で2回洗浄後、約半量のトルエンを濃縮した。

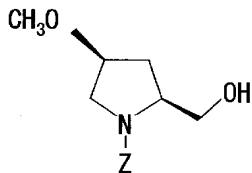
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.04-2.37(m, 2H)、3.26(s, 3H)、3.54-3.76(m, 5H)、3.93-3.96(m, 1H)、4.41-4.51(m, 1H)、5.06-5.21(m, 2H)、7.27-7.38(m, 5H)

(2) 1-ベンジルオキシカルボニル-(4R)-メトキシ-(2S)-プロリン(100.0g, 377.0mM, 1.0Meq.)をDMAc(1000ml, 10v/w)に溶解し、内温5°Cに冷却した。そのものへMeI(93.4ml, 1508.3mM, 4.0Meq., 0.93v/w)を滴下し、次いで28%NaOHaq. (110ml, 979.2mM, 2.6Meq., 1.1v/w)を滴下した。内温5°Cで8時間攪拌した後に、トルエン(1000ml, 10v/w)で希釈し、1NHClaq. を滴下し、PH7に調整した。このものを有機層と水層とに分液し、得られた水層をトルエン(1000ml, 10v/w)にて抽出した。得られた有機層を合わせ、水(600ml, 6v/w)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>にて乾燥し、ろ過した後に、減圧にて溶媒を留去し、無色オイル(134.4g)((4R)-メトキシ-(2S)-プロリンメチルエステル-1-カルボン酸ベンジルエステル69.6%含有、収率85.0%)((4R)-メトキシ-(2S)-ヒドロキシメチルピロリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル3.1%含有、収率4.0%)を得た。

[実施例2]

(4R)-メトキシ-(2S)-ヒドロキシメチルピロリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル(下記式中Zはベンジルオキシカルボニル基を意味する。)

[0264] [化72]



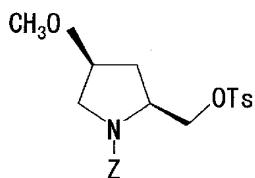
[0265] (4R)-メトキシ-(2S)-プロリンメチルエステル-1-カルボン酸ベンジルエステルのトルエン溶液に室温下42.8g(2eq.)のNaBH<sub>4</sub>を加え、内温25~45°CでMeOH 274ml(12eq.)を滴下後、3時間攪拌した。反応液に水を加え分液後、水層をトルエンで抽出し、有機層を合わせ水で2回洗浄し、約半量のトルエンを濃縮した。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.75~1.88(m, 2H)、2.17~2.25(m, 1H)、3.27~3.35(m, 3H)、3.52~3.70(m, 2H)、3.72~3.94(m, 3H)、4.05~4.15(m, 1H)、5.10~5.18(m, 2H)、7.27~7.40(m, 5H)

[実施例3]

(4R)-メキシ-(2S)-(p-トルエンスルホニルオキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル(下記式中Zはベンジルオキシカルボニル基を意味し、Tsはp-トルエンスルホニル基を意味する。)

[0266] [化73]



[0267] (1) (4R)-メキシ-(2S)-ヒドロキシメチルピロリジン-1-カルボン酸ベンジルエステルのトルエン溶液にトリエチルアミン 117. 4ml(1. 5eq. )およびトリメチルアミン塩酸塩5. 4g(0. 1eq. )を加え、氷冷下、トシリクロライド 107. 7g(1eq. )を添加後、5時間攪拌した。反応液を水および重曹水で洗浄し濃縮した。

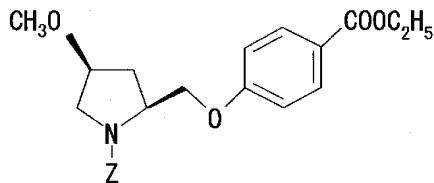
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1. 92–1. 99(m, 1H)、2. 15–2. 37(m, 1H) 2. 41 and 2. 44(Sx2, 3H)、3. 18–3. 27(m, 3H)、3. 42–3. 55(m, 2H)、3. 80–3. 91(m, 1H)、3. 92–4. 28(m, 3H)、5. 05–5. 09(m, 2H)、7. 27–7. 37(m, 7H)、7. 68–7. 70(d, J=8. 0, 1H)、7. 79–7. 81(d, J=8. 0, 1H)

(2) (4R)-メキシ-(2S)-ヒドロキシメチルピロリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル(14. 8g, 55. 6mM, 1. 0Meq. )をアセトニトリル(120ml, 8v/w)に溶解し、ジメチルアミノピリジン(DMAP)(815. 0mg, 6. 7mM, 0. 12Meq. , 0. 055w/w)とEt<sub>3</sub>N(15. 4ml, 111. 1mM, 2. 0Meq. , 1. 05v/w)とTsCl(15. 9g, 83. 4mM, 1. 5Meq. , 1. 08w/w)を添加し、外温50°Cで24時間攪拌した。反応終了後、5N NaOH(20ml, 1. 3v/w)を加え、15分攪拌した。そのものをトルエン(120ml, 8v/w)で分液し、得られた水層をトルエン(120ml, 8v/w)で抽出した。有機層を合わせ、1N HCl(120ml, 8v/w)にて洗浄し、そのものをMgSO<sub>4</sub>にて乾燥し、ろ過した後に減圧にて溶媒を留去し、茶色オイル(21. 74g) ((4R)-メキシ-(2S)-(p-トルエンスルホニルオキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル 85. 0%含有, 79. 3%)を得た。

#### 【実施例4】

4-((4S)-ヒドロキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ)安息香酸エチルエステル-1-カルボン酸ベンジルエステル(下記式中Zはベンジルオキシカルボニル基を意味する。)

[0268] [化74]



[0269] (4R)-メトキシ-(2S)-(p-トルエンスルホニルオキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸ベンジルエステルの濃縮残渣をN、N-ジメチルホルムアミド1000mlに溶解し、炭酸カリウム117. 2g(1. 5eq. )および4-ヒドロキシ安息香酸エチル94. 0g(1eq. )を加え内温60-80°Cで終夜攪拌した後、水を加えトルエンで2回抽出した。有機層を合わせ10%炭酸カリウム水溶液および1N塩酸で洗浄後、濃縮した。

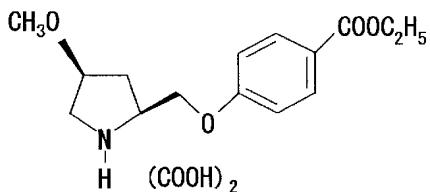
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 38 (t, J=7. 2Hz, 3H), 2. 07 (m, 1H), 2. 32 (brd, J=14. 4Hz, 1H), 3. 29 (s, 3H, OMe), 3. 51–3. 69 (m, 2H), 3. 97 (m, 1H), 4. 04 (m, 1H), 4. 17–4. 47 (series of m, including q at δ 4. 34, J=7. 2Hz, total 4H), 5. 16 (m, 2H), 6. 81 (d, J=8. 8Hz, 1H), 6. 97 (d, J=8. 8Hz, 1H), 7. 37 (m, 5H), 7. 87 (d, J=8. 8Hz, 1H), 7. 98 (d, J=8. 8Hz, 1H).

MS (ESI);  $m/z: 414 (M^+ + 1)$ .

### 「実施例5」

# 4-((4S)-メトキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ)安息香酸エチルエステル・シュウ酸塩

[0270] [化75]



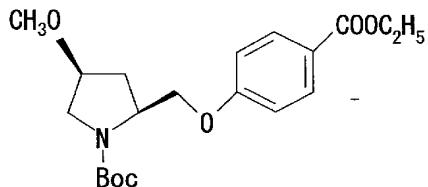
[0271] 4-((4S)-ヒドロキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ)安息香酸エチルエステル-1-カルボン酸ベンジルエステルの濃縮残渣をエタノールで溶解し一部溶媒を共沸した。エタノール溶液にパラジウム炭素15g(0. 1w/w%)を加え水素ガスを挿入し5時間攪拌後、パラジウム炭素をろ過し、ろ液を約半量まで濃縮した。エタノール溶液にシユウ酸を加え氷冷下、3時間攪拌後、結晶をろ過し、4-((4S)-メトキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ)安息香酸エチルエステル・シユウ酸塩として125. 7g((4R)-メトキシ-(2S)-プロリンメチルエステル-1-カルボン酸ベンジルエステルより(60. 2%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 36–1. 39 (t, J=7. 2, 3H)、2. 05–2. 10 (m, 1H)、2. 51–2. 58 (m, 1H)、3. 34–3. 43 (m, 1H)、3. 37 (s, 3H)、3. 61–3. 64 (d, J=12. 8, 3H)、4. 19–4. 47 (m, 6H)、7. 07–7. 09 (d, J=9. 2, 2H)、8. 01–8. 02 (d, J=8. 8, 2H)

### [実施例6]

4-(N-*t*ブトキシカルボニル-(4S)-メキシ-(2S)-ピロリジニルメキシ)安息香酸  
エチルエステル(下式中、Bocは第三級ブトキシカルボニル基を意味する。)

[0272] [化76]



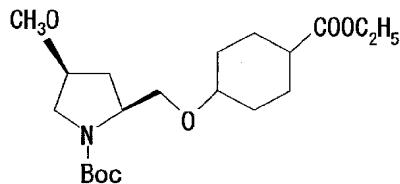
[0273] 4-((4S)-メトキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ)安息香酸エチルエステル・シュウ酸塩 100g(0. 38mol)をメタノール 400mlおよび水400mlに溶解し、重曹 56.8g(2. 5eq. )を加え30分攪拌後、結晶をろ過し、ろ液に第三級ブチルジカーボネート 68. 4ml(1. 1eq. )を滴下し終夜攪拌後、氷冷下さらに4時間攪拌し析出した結晶をろ過し、4-(N-tブトキシカルボニル-(4S)-メトキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ)安息香酸エチルエステルを 94. 4g(91. 9%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 36-1. 39(t, J=7. 2, 3H)、1. 49(s, 9H)、2. 00-2. 15(m, 1H)、2. 28-2. 31(dd, J=1. 6, 14. 01H)、3. 33(s, 3H)、3. 47-3. 55(m, 2H)、3. 94-4. 17(m, 2H)、4. 25-4. 37(m, 4H)、6. 90-7. 00(m, 2H)、7. 97-7. 99(d, J=8. 8, 2H)

[実施例7]

4-(N-tブトキシカルボニル-(4S)-メトキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ)シクロヘキサンカルボン酸エチルエステル(下式中、Bocは第三級ブトキシカルボニル基を意味する。)

[0274] [化77]



[0275] (1)4-(N-tブトキシカルボニル-(4S)-メトキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ)安息香酸エチルエステル9g(0. 024mol)をエタノール 45mlおよび酢酸 1. 4mlに溶解し、Rh/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>触媒1. 8gを添加後、H<sub>2</sub>ガスを挿入し圧力2MPaで1時間攪拌し、Rh/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>触媒をろ過後、濃縮した。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 24 and 1. 25(t, J=7. 2Hz, total 3H), 1. 28-2. 38(series of m, including s at δ 1. 46, total 20H), 3. 14-4. 16(series of m, including s at δ 3. 30, total 12H).

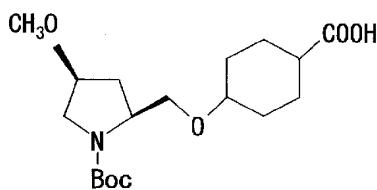
LC-MS; m/z: 286(M<sup>+</sup>-Boc+1), 408(M<sup>+</sup>+Na).

(2) 4-(N-*t*ブトキシカルボニル-(4S)-メトキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ)安息香酸エチルエステル30g(79. 1mol)をエタノール 120mlおよび酢酸 6mlに溶解し、Rh/ $\text{Al}_2\text{O}_3$ 触媒3gを添加後、 $\text{H}_2$ ガスを挿入し圧力2MPaで3時間攪拌した。反応終了確認後、Rh/ $\text{Al}_2\text{O}_3$ 触媒をろ過し、ろ液を濃縮後、重曹水を加えトルエンで抽出し、水で洗浄した後、溶媒を留去した。濃縮残渣のまま、次工程に使用した。

[実施例8]

4-(N-*t*ブトキシカルボニル-(4S)-メトキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ)シクロヘキサンカルボン酸(下式中、Bocは第三級ブトキシカルボニル基を意味する。)

[0276] [化78]



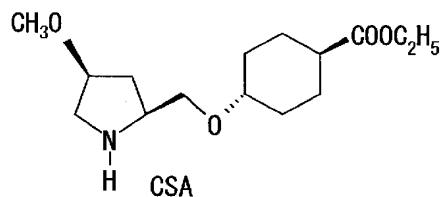
[0277] 4-(N-*t*ブトキシカルボニル-(4S)-メトキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ)シクロヘキサンカルボン酸エチルエステルの残渣をN, N-ジメチルアセトアミドで溶解した。内温10°C以下に冷却し、NaH 2. 1g(52. 5mmol)およびエタノール 2. 8ml(47. 5mmol)を添加後、室温で1時間攪拌した。反応液を氷冷し水0. 5mlを加え室温下終夜攪拌後、2N HClを加えトルエンで2回抽出後、水で洗浄し溶媒を留去した。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1. 13-1. 32(2H, m), 1. 46(9H, s, *t*-Bu), 1. 49-1. 65(3H, m), 2. 05-2. 29(7H, m), 3. 24-3. 26(1H, m), 3. 30(3H, s, OMe), 3. 34-3. 96(6H, m)

[実施例9]

トランス-4-((4S)-メトキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ)シクロヘキサンカルボン酸エチルエステル・(-)カンファースルホン酸塩

[0278] [化79]



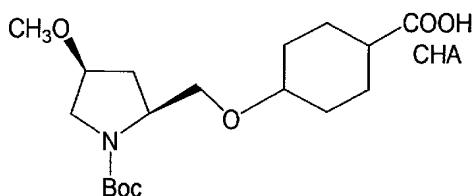
[0279] 4-(N-*t*ブトキシカルボニル-(4*S*)-メトキシ-(2*S*)-ピロリジニルメトキシ)シクロヘキサンカルボン酸の残渣を1N HCl-EtOHで溶解し50°Cで終夜攪拌した。溶媒を留去後、酢酸エチルで溶解し、重曹を加え室温で1時間攪拌後、無機塩をろ過しろ液を濃縮した。濃縮残渣をメチルイソブチルケトンで溶解し、(-)カンファースルホン酸により塩化し、析出した結晶をろ過乾燥することにより、トランス-4-((4*S*)-メトキシ-(2*S*)-ピロリジニルメトキシ)シクロヘキサンカルボン酸エチルエステル・(-)カンファースルホン酸塩を9.3g(68%)得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.21-1.27(5H, m), 1.41-1.51(3H, m), 1.99-2.12(5H, m), 2.23-2.25(1H, m), 2.91-2.96(1H, m), 3.09-3.12(2H, m), 3.22-3.28(5H, m), 3.45-3.54(2H, m), 3.90-3.93(1H, m), 4.08-4.14(2H, m)

[実施例10]

4-(N-*t*ブトキシカルボニル-(4*S*)-メトキシ-(2*S*)-ピロリジニルメトキシ)シクロヘキサンカルボン酸 シクロヘキシルアミン塩

[0280] [化80]



[0281] 上記実施例7(2)で得た4-(N-*t*ブトキシカルボニル-(4*S*)-メトキシ-(2*S*)-ピロ

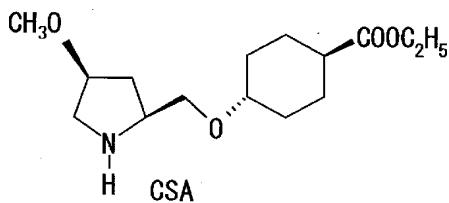
リジニルメトキシ)シクロヘキサンカルボン酸エチルエステルの濃縮残渣をN, N-ジメチルアセトアミド210mlに溶解し、エタノール(181. 8mmol)を加え10°C以下に冷却した。カリウム-tブトキシド(166. 0mmol)を加え15分攪拌後、反応終了を確認し、水(94. 8mmol)を加え同温で終夜攪拌した。反応終了確認後、2N塩酸を10°C以下で添加し、トルエンを加えて2回抽出し、有機層を合わせ水で洗浄した。有機層を濃縮し、酢酸エチル360mlで溶解後、シクロヘキシルアミン(79. 1mmol)を加え、室温で6時間攪拌した。析出した結晶をろ過し、酢酸エチルで洗浄後、40°Cで減圧乾燥することにより、白色結晶の4-(N-tブトキシカルボニル-(4S)-メトキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ)シクロヘキサンカルボン酸 シクロヘキシルアミン塩32. 0g(88. 6%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1. 06-1. 45(10H, m)、1. 46(9H, s, tBu)、1. 55-1. 70(1H, m)、1. 70-1. 88(3H, m)、1. 90-2. 12(8H, m)、2. 15-2. 28(1H, m)、2. 76-2. 90(1H, m)、3. 12-3. 26(1H, m)、3. 30(3H, s, OMe)、3. 31-4. 20(6H, m)

[実施例11]

トランス-4-((4S)-メトキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ)シクロヘキサンカルボン酸エチルエステル・(-)カンファースルホン酸塩

[0282] [化81]



[0283] 4-(N-tブトキシカルボニル-(4S)-メトキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ)シクロヘキサンカルボン酸 シクロヘキシルアミン塩15. 9g(34. 8mmol)にトルエンおよび2N塩酸を加え攪拌後、分液した。さらに2N塩酸および水で各々洗浄後、有機層を濃縮しエタノールを加え共沸した。エタノール48mlを加え、(-)カンファースルホン酸(41. 9mmol)を添加後、70°Cで5時間攪拌後、反応終了確認し反応液を濃縮した。

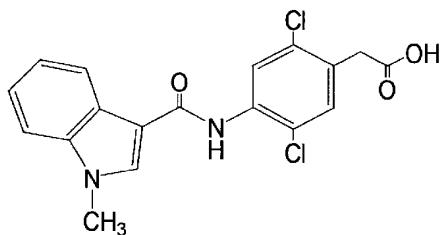
残渣に酢酸エチル48mlを加え、室温で終夜攪拌後、10°C以下に冷却しさらに3時間攪拌後、析出した結晶をろ過し冷却した酢酸エチルで洗浄した。結晶を40°Cで減圧乾燥し、白色結晶の粗晶を(11. 3g 62. 3%)得た。

[0284] 粗晶 5.0g (9. 7mmol) にエタノール15mlを加え45°Cで過熱溶解した後放冷し、結晶が析出したのを確認後、イソプロピルエーテル25mlを加え2時間攪拌し、さらに10°C以下に冷却し1. 5時間攪拌した。析出した結晶をろ過し、イソプロピルエーテルで洗浄した。結晶を40°C減圧にて乾燥し、白色結晶のトランス-4-((4S)-メキシ-(2S)-ピロリジニルメキシ)シクロヘキサンカルボン酸エチルエステル・(-)カンファースルホン酸塩(4. 6g 91. 0%)を得た。

[実施例12]

2, 5-ジクロロ-4-[(1-メチルインドール-3-イル)カルボキサミド]フェニル酢酸

[0285] [化82]

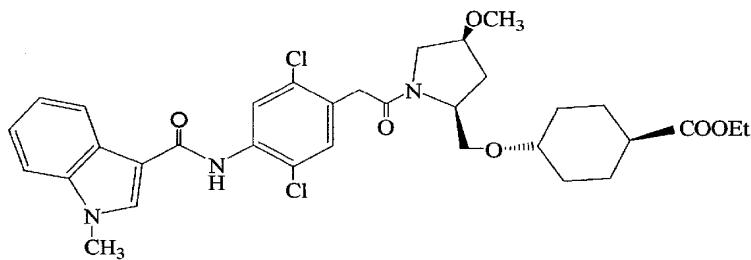


[0286] フラスコに2, 5-ジクロロ-4-[(1-メチルインドール-3-イル)カルボキサミド]フェニル酢酸 エチルエステル20g、メタノール100mL、1mol/1水酸化ナトリウム100mLを加え、1. 5時間加熱還流した。HPLCにて反応終了確認後、内温70°Cにて酢酸14. 1mLを添加し、室温になるまでしばらく攪拌した。析出した結晶を濾過し、水にて洗浄後、乾燥を行い、2, 5-ジクロロ-4-[(1-メチルインドール-3-イル)カルボキサミド]フェニル酢酸16. 75g (90. 0%)を得た。

[実施例13]

トランス-4-((2S, 4S)-1-{2, 5-ジクロロ-4-[(1-メチルインドール-3-イル)カルボキサミド]フェニル}アセチル-4-メキシピロリジン-2-イル)メトキシシクロヘキサン-1-カルボン酸 エチルエステル

[0287] [化83]



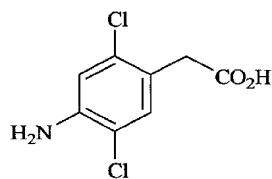
[0288] フラスコに実施例12で得た化合物25. 00g、実施例9で得た化合物35. 00g、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール10. 75g、アセトニトリル250mLを加え、攪拌下トリエチルアミン20. 3mLを室温にて添加した。溶解を確認後、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩17. 79gを加え、室温下メカニカルスターにて5時間攪拌した。HPLCにて反応終了確認後、水200mLを添加した。しばらく攪拌した後、析出している結晶を濾過、水100mL、水:アセトニトリル(1:1)混液100mL、水:イソプロピルアルコール(1:1)混液100mLにて順次洗浄し50°Cにて減圧乾燥を行い、トランス-4-((2S, 4S)-1-{2, 5-ジクロロ-4-[ (1-メチルインドール-3-イル)カルボキサミド]フェニル}アセチル-4-メキシピロリジン-2-イル)メキシクロヘキサン-1-カルボン酸 エチルエステル40. 27g(94. 3%) [異性体0. 88%]を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 14–1. 33 (m, 6H), 1. 36–1. 55 (m, 2H), 1. 92–2. 14 (m, 4H), 2. 15–2. 43 (m, 2H), 3. 18–3. 35 (m, including 2s, at δ 3. 30, 3. 33, total 8H), 3. 44–3. 58 (m, 2H), 3. 62–4. 03 (series of m, including s at δ 3. 86, total 8H), 4. 09 (q, J=6. 8Hz, 2H), 4. 25 (m, 1H), 7. 19–7. 45 (series of m, total 4H), 7. 78 (s, 1H), 8. 13 (m, 1H), 8. 22 (brd, J=3. 2Hz, 1H), 8. 77 (d, J=7. 2Hz, 1H).

[実施例14]

4-アミノ-2, 5-ジクロロフェニル酢酸

[0289] [化84]

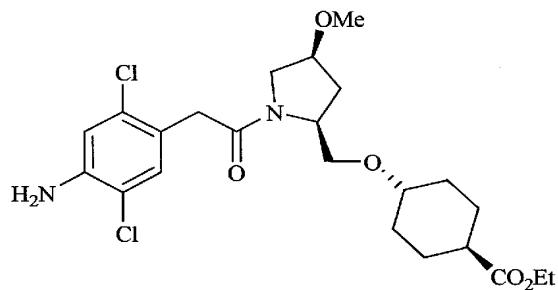


[0290] フラスコに、4-アミノ-2, 5-ジクロロフェニル酢酸 エチルエステル 塩酸塩10g、メタノール30mL、2N水酸化ナトリウム溶液を入れ、70°Cで1時間攪拌した。HPLCにて反応終了確認後、放置した。冷却後濃塩酸10mLを加え、1時間氷冷した後、析出している結晶を濾過し、水30mLで洗浄後、40°Cで減圧乾燥して4-アミノ-2, 5-ジクロロフェニル酢酸7. 3g(95%)を得た。

[実施例15]

トランス-4-[(2S, 4S)-1-(4-アミノ-2, 5-ジクロロフェニル)アセチル-4-メキシピロリジン-2-イル]メキシシクロヘキサン-1-カルボン酸 エチルエステル

[0291] [化85]



[0292] 実施例14で得た4-アミノ-2, 5-ジクロロフェニル酢酸(6g, 27. 3mmol)、トランス-4-((4S)-メキシ-(2S)-ピロリジニルメキシ)シクロヘキサンカルボン酸エチルエステル・(-)カンファースルホン酸塩14. 4g、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール4. 43g、アセトニトリル120mLを加え、室温攪拌下トリエチルアミン5. 3mL添加した。溶解確認後、WSCI7. 33gを加えて攪拌した。HPLCにて反応確認終了後、水80mLを加え攪拌した。種晶を加え結晶を析出させ、氷冷しながら攪拌した。析出した結晶を

濾過し、水:アセトニトリル混液(1:1)10mL、水20mLで順次洗浄し、40°Cにて減圧乾燥を行い、結晶を105g(79%)得た。

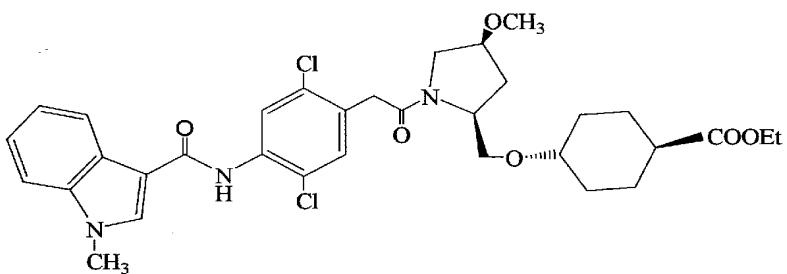
[0293] さらに、濾液を減圧濃縮し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下濃縮乾固し、アセトニトリル25mLを加えて攪拌し、水20mLを添加し種晶を加え結晶を析出させ、氷冷しながら攪拌した。析出した結晶を濾過し、結晶を水:アセトニトリル混液(1:1)2mL、水4mLで順次洗浄し40°Cにて減圧乾燥を行い、2結晶1.8g(収率14%、品質96%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 24 (dt, J=7. 2, 4Hz, 3H), 1. 45 (t, J=12Hz, 2H), 1. 95–2. 08 (m, 6H), 2. 23 (ddt, J=24. 4, 11. 6, 3. 6Hz, 2H), 3. 31 (d, J=11. 2Hz, 3H), 3. 44–4. 30 (m, 9H), 4. 07 (d, J=8. 4Hz, 2H), 4. 10 (ddd, J=14. 4, 7. 2, 2Hz, 2H), 6. 77 (d, J=5. 2Hz, 1H), 7. 17 (d, J=4. 8Hz, 1H)

[実施例16]

トランス-4-((2S, 4S)-1-{2, 5-ジクロロ-4-[((1-メチルインドール-3-イル)カルボキサミド]フェニル}アセチル-4-メトキシピロリジン-2-イル)メトキシシクロヘキサン-1-カルボン酸 エチルエステル

[0294] [化86]



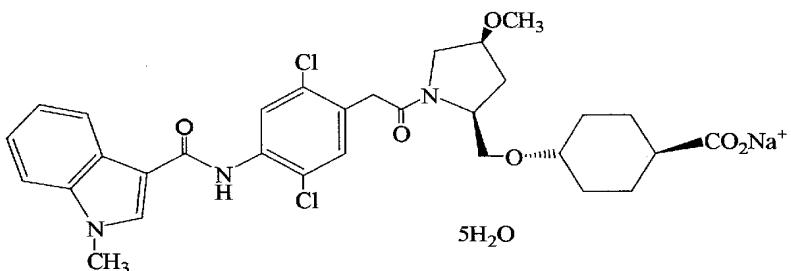
[0295] 1-メチルインドール-3-カルボン酸(150mg, 0. 86mmol)および1, 2-ジクロロエタン(3ml)を氷水浴で冷却攪拌下に塩化オキザリル(0. 095ml, 1. 07mmol)を加え、同温度で1時間攪拌した。反応液を減圧下に乾固した。得られた結晶を1, 2-

ジクロロエタン(3ml)に溶解し、これをトランス-4-[ (2S, 4S)-1-(4-アミノ-2, 5-ジクロロフェニル)アセチル-4-メキシピロリジン-2-イル]メキシシクロヘキサン-1-カルボン酸 エチルエステル(348mg, 0. 714mmol)の1, 2-ジクロロエタン(15ml)溶液に冷却攪拌下で加えた。添加終了後、反応混合液を10時間攪拌下に加熱還流した。反応液を冷却後、水洗、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物を、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム:酢酸エチル(9:1~3:1, v/v)流分よりトランス-4-[(2S, 4S)-1-{2, 5-ジクロロ-4-[(1-メチルインドール-3-イル)カルボキサミド]フェニル}アセチル-4-メキシピロリジン-2-イル]メキシシクロヘキサン-1-カルボン酸 エチルエステル(350mg, 76%)を結晶性粉末として得た。本方法で得られた化合物の各種スペクトルデータは先に示した方法で得たものと一致した。

[実施例17]

トランス-4-[(2S, 4S)-1-{2, 5-ジクロロ-4-[(1-メチルインドール-3-イル)カルボキサミド]フェニル}アセチル-4-メキシピロリジン-2-イル]メキシシクロヘキサン-1-カルボン酸 ナトリウム塩 5水和物

[0296] [化87]



[0297] (1)粗晶工程

500mL3頸フラスコにメカニカルスターーをつけトランス-4-[(2S, 4S)-1-{2, 5-ジクロロ-4-[(1-メチルインドール-3-イル)カルボキサミド]フェニル}アセチル-4-メキシピロリジン-2-イル]メキシシクロヘキサン-1-カルボン酸 エチルエステル(20. 00g), イソプロピルアルコール(200ml)、1N NaOH(34. 1ml)を加え、2

. 5時間過熱還流した(内温62～72°C)。HPLCにて反応終了確認後、60°Cまで放冷し、イソプロピルアルコール100mlを添加後、室温になるまでしばらく攪拌した後、析出している結晶を濾過、イソプロピルアルコールにて洗浄、そのまま風乾し、粗晶19. 31gを得た。

## (2) 精晶工程

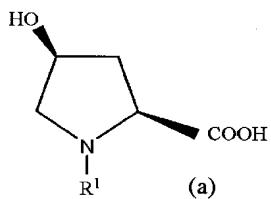
フラスコに上記で得た粗晶(15. 00g), 50%含水アセトン(90ml)を加え、30-40°Cにて加温溶解後、活性炭素(0. 75g)を加え、30分攪拌した。濾過を行い、10%含水アセトン(10ml)にて洗浄し、濾液にアセトン(360ml)を加え、メカニカルスターを用いて、ゆっくり室温20時間攪拌した。析出した結晶を濾過し、10%含水アセトンにて洗浄後、50°Cにて20時間乾燥し(12. 71g)、室内にて、2日間調湿おこない、トランス-4-((2S, 4S)-1-{2, 5-ジクロロ-4-[ (1-メチルインドール-3-イル)カルボキサミド]フェニル}アセチル-4-メキシピロリジン-2-イル)メキシシクロヘキサン-1-カルボン酸 ナトリウム塩 5水和物14. 18g(80. 8%)を得た。粉末X線にてII型を確認した。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ :1. 09-1. 43(m, 4H), 1. 80-2. 22(m, 7H), 3. 10-4. 30(series of m, including s at δ 3. 89, total 12H), 7. 21(dd, J=7. 6, 7. 6Hz, 1H), 7. 28(dd, J=7. 6, 7. 6Hz, 1H), 7. 49and7. 52(2S, total 1H), 7. 56(d, J=7. 6Hz, 1H), 7. 89and7. 90(2S, total 1H), 8. 15(d, J=7. 6Hz, 1H), 8. 30(s, 1H), 9. 37(s, 1H)

## 請求の範囲

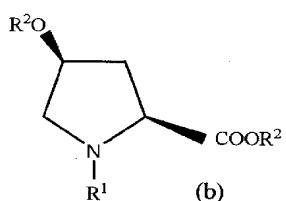
[1] 式(a)

[化1]

(式中、R<sup>1</sup>はアミノ基の保護基を意味する。)

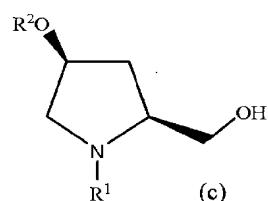
で表される化合物に、塩基存在下でアルキルハライドを作用させ、得られる式(b)

[化2]

(式中、R<sup>1</sup>は前の定義と同じであり、R<sup>2</sup>は低級アルキル基を意味する。)

で表される化合物に、還元剤を反応させ、得られる式(c)

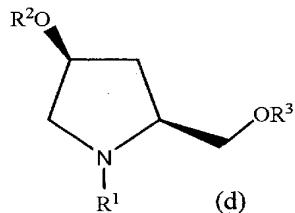
[化3]

(式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は前の定義と同じ。)

で表される化合物に、塩基存在下で置換基を有していてよいアリールスルホニルハ

ライドまたは置換基を有していてもよいアルキルスルホニルハライドを反応させ、次いで、得られる式(d)

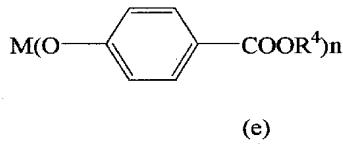
[化4]



(式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は前の定義と同じであり、R<sup>3</sup>は置換基を有していてもよいアリルスルホニル基または置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基を意味する。)

で表される化合物に、式(e)

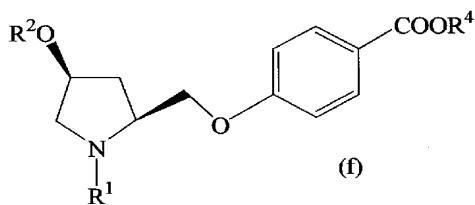
[化5]



(式中、R<sup>4</sup>は置換基を有していてもよいアルキル基または置換基を有していてもよいアラルキル基を意味し、Mはアルカリ金属原子またはアルカリ土類金属原子を意味し、nは整数の1または2を意味する。)

で表される化合物を反応させることを特徴とする式(f)

[化6]

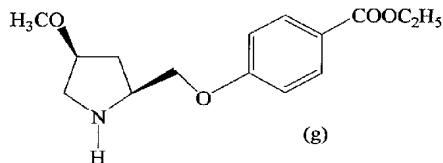


(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>4</sup>は前の定義と同じである。)

で表される化合物の製造方法。

- [2] R<sup>1</sup>が、ベンジルオキシカルボニル基である請求項1に記載の製造方法。
- [3] R<sup>2</sup>が、メチル基またはエチル基である請求項1または2に記載の製造方法。
- [4] R<sup>3</sup>が、パラトルエンスルホニル基またはメタンスルホニル基である請求項1から3のいずれか1項に記載の製造方法。
- [5] アリールスルホニルハライドまたはアルキルスルホニルハライドが、アリールスルホニルクロリドまたはアルキルスルホニルクロリドである請求項1から4のいずれか1項に記載の製造方法。
- [6] 式(g)

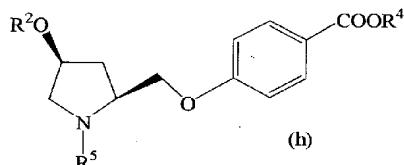
[化7]



で表される化合物のシュウ酸塩。

- [7] 式(h)

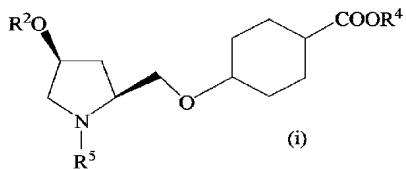
[化8]



(式中、R<sup>2</sup>は低級アルキル基を意味し、R<sup>4</sup>は置換基を有していてもよいアルキル基または置換基を有していてもよいアラルキル基を意味し、R<sup>5</sup>は水素原子またはアミノ基の保護基を意味する。)

で表される化合物を還元し、得られる式(i)

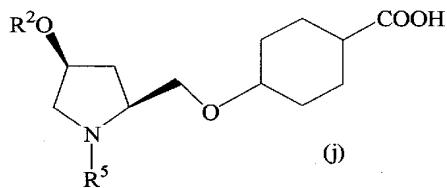
[化9]



(式中、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は前の定義と同じである。)

で表される化合物を、非プロトン性極性溶媒中で塩基で処理し、水を作用させて得られる式(j)

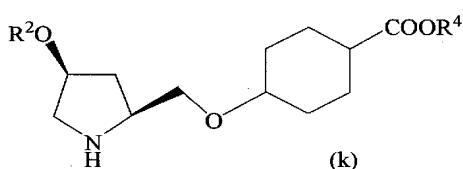
[化10]



(式中、R<sup>2</sup>およびR<sup>5</sup>は前の定義と同じである。)

で表される化合物を、アルコール存在下で酸で処理し、次いで、得られる式(k)

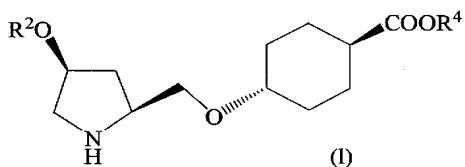
[化11]



(式中、R<sup>2</sup>およびR<sup>4</sup>は前の定義と同じである。)

で表される化合物を、カンファースルホン酸で処理し、酸付加塩として異性体を分離することを特徴とする式(l)

[化12]

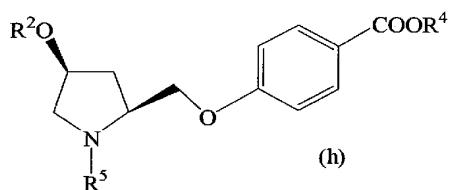


(式中、R<sup>2</sup>およびR<sup>4</sup>は前の定義と同じである。)

で表される化合物の製造方法。

[8] 式(h)

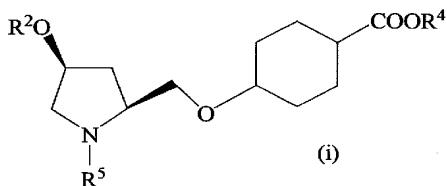
[化13]



(式中、R<sup>2</sup>は低級アルキル基を意味し、R<sup>4</sup>は置換基を有していてもよいアルキル基または置換基を有していてもよいアラルキル基を意味し、R<sup>5</sup>は水素原子またはアミノ基の保護基を意味する。)

で表される化合物を還元し、得られる式(i)

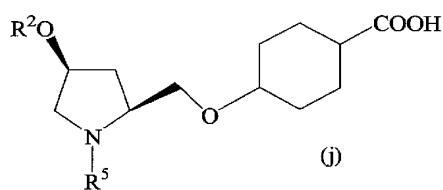
[化14]



(式中、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は前の定義と同じである。)

で表される化合物を、非プロトン性極性溶媒中で塩基で処理し、水を作用させて得られる式(j)

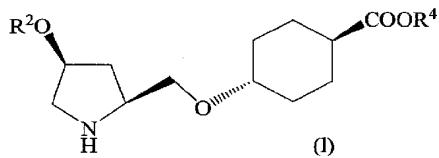
[化15]



(式中、R<sup>2</sup>およびR<sup>5</sup>は前の定義と同じである。)

で表される化合物を、カンファースルホン酸で処理し、酸付加塩として異性体を分離することを特徴とする式(1)

[化16]

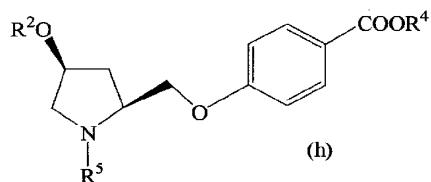


(式中、R<sup>2</sup>およびR<sup>4</sup>は前の定義と同じである。)

で表される化合物の製造方法。

[9] 式(h)

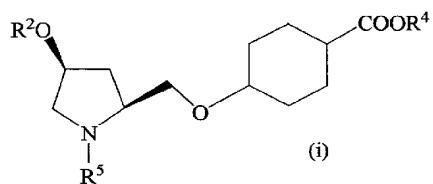
[化17]



(式中、R<sup>2</sup>は低級アルキル基を意味し、R<sup>4</sup>は置換基を有していてもよいアルキル基または置換基を有していてもよいアラルキル基を意味し、R<sup>5</sup>は水素原子またはアミノ基の保護基を意味する。)

で表される化合物を還元し、得られる式(i)

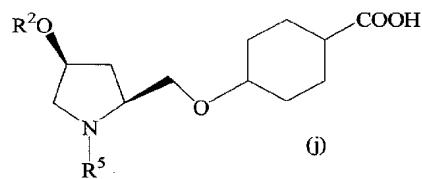
[化18]



(式中、 $R^2$ 、 $R^4$ および $R^5$ は前の定義と同じである。)

で表される化合物を、非プロトン性極性溶媒中で塩基で処理し、水を作用させて得られる式(j)

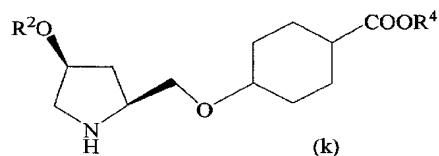
[化19]



(式中、 $R^2$ および $R^5$ は前の定義と同じである。)

で表される化合物を、塩として単離した後、アルコール存在下で酸で処理し、次いで、得られる式(k)

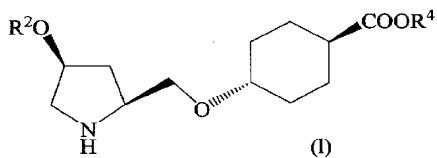
[化20]



(式中、 $R^2$ および $R^4$ は前の定義と同じである。)

で表される化合物を、カンファースルホン酸で処理し、酸付加塩として異性体を分離することを特徴とする式(l)

[化21]

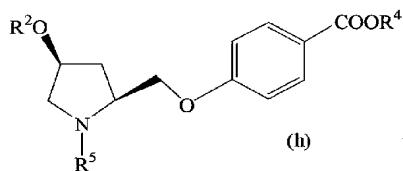


(式中、R<sup>2</sup>およびR<sup>4</sup>は前の定義と同じである。)

で表される化合物の製造方法。

[10] 式(h)

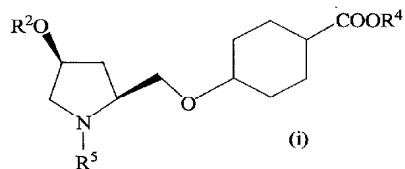
[化22]



(式中、R<sup>2</sup>は低級アルキル基を意味し、R<sup>4</sup>は置換基を有していてもよいアルキル基または置換基を有していてもよいアラルキル基を意味し、R<sup>5</sup>は水素原子またはアミノ基の保護基を意味する。)

で表される化合物を還元し、得られる式(i)

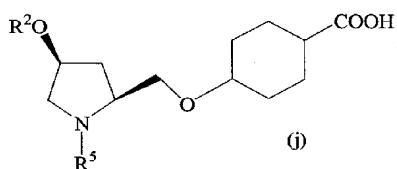
[化23]



(式中、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は前の定義と同じである。)

で表される化合物を、非プロトン性極性溶媒中で塩基で処理し、水を作用させて得られる式(j)

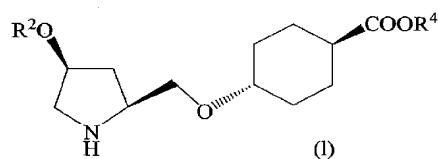
[化24]



(式中、R<sup>2</sup>およびR<sup>5</sup>は前の定義と同じである。)

で表される化合物を、塩として単離した後、カンファースルホン酸で処理し、酸付加塩として異性体を分離することを特徴とする式(I)

[化25]



(式中、R<sup>2</sup>およびR<sup>4</sup>は前の定義と同じである。)

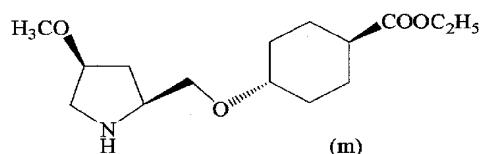
で表される化合物の製造方法。

- [11] 式(h)で表される化合物が請求項1記載の方法で得られる化合物、請求項1記載の方法により得られた化合物のアミノ基の保護基を脱離させることにより得られる化合物、または請求項1記載の方法により得られた化合物のアミノ基の保護基を脱離させ、さらに該アミノ基を該脱離させた保護基と別の保護基で保護することにより得られる化合物である請求項7から10のいずれか1項に記載の製造方法。
- [12] R<sup>5</sup>が、第三級ブロキシカルボニル基である請求項7から11のいずれか1項に記載の製造方法。
- [13] R<sup>4</sup>が、メチル基またはエチル基である請求項7から12のいずれか1項に記載の製造方法。
- [14] 塩基が、水素化ナトリウム、水素化リチウムまたはカリウム-tブロキシドである請求項7から13のいずれか1項に記載の製造方法。
- [15] 非プロトン性極性溶媒が、N, N-ジメチルホルムアミド、またはN, N-ジメチルアセ

トアミドである請求項7から14のいずれか1項に記載の製造方法。

[16] 式(m)

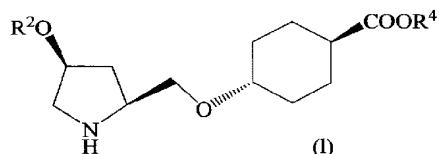
[化26]



で表される化合物のカンファースルホン酸塩。

[17] 請求項7から10のいずれか1項に記載の方法により得られた式(I)

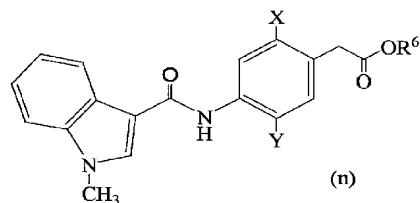
[化27]



(式中、R<sup>2</sup>は低級アルキル基を意味し、R<sup>4</sup>は置換基を有していてもよいアルキル基または置換基を有していてもよいアラルキル基を意味する。)

で表される化合物に、式(n)

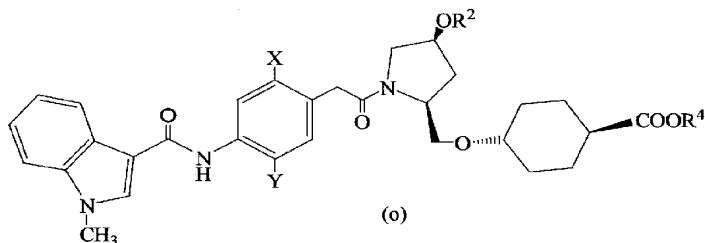
[化28]



(式中、R<sup>6</sup>は水素原子、置換基を有していてもよい直鎖もしくは分岐鎖の低級アルキル基または置換基を有していてもよいアラルキル基を意味し、Xは水素原子またはハロゲン原子を意味し、Yはハロゲン原子または低級アルコキシ基を意味する。)

で表される化合物を反応させることを特徴とする式(o)

[化29]

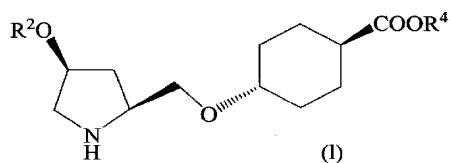


(式中、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、XおよびYは前の定義と同じである。)

で表される化合物の製造方法。

[18] 請求項7から10のいずれか1項に記載の方法により得られた式(I)

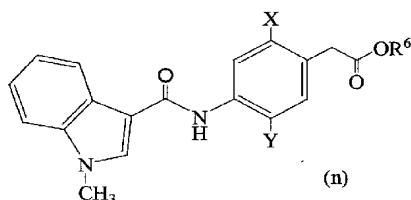
[化30]



(式中、R<sup>2</sup>は低級アルキル基を意味し、R<sup>4</sup>は置換基を有していてもよいアルキル基または置換基を有していてもよいアラルキル基を意味する。)

で表される化合物に、式(n)

[化31]

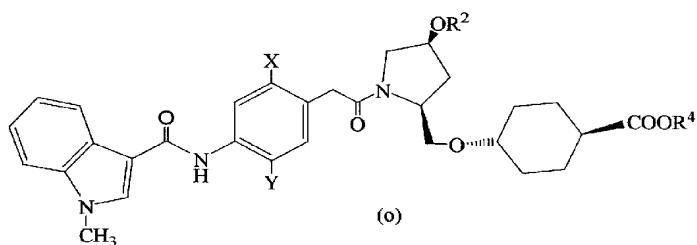


(式中、R<sup>6</sup>は水素原子、置換基を有していてもよい直鎖もしくは分岐鎖の低級アルキル基または置換基を有していてもよいアラルキル基を意味し、Xは水素原子またはハ

ロゲン原子を意味し、Yはハロゲン原子または低級アルコキシ基を意味する。)

で表される化合物を反応させ、得られる式(o)

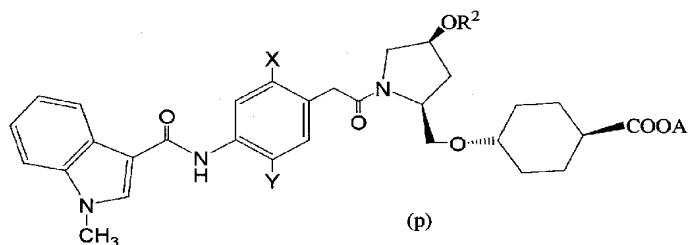
[化32]



(式中、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、XおよびYは前の定義と同じである。)

で表される化合物を加水分解することを特徴とする式(p)

[化33]

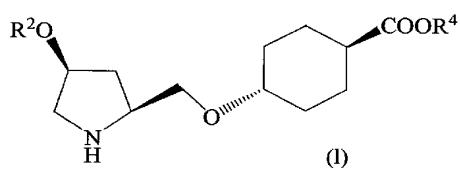


(式中、Aは、水素原子、アルカリ金属原子、アルカリ土類金属原子、有機アミンを意味する。R<sup>2</sup>、XおよびYは前の定義と同じである。)

で表される化合物またはそれらの水和物の製造方法。

[19] 請求項7から10のいずれか1項に記載の方法により得られた式(l)

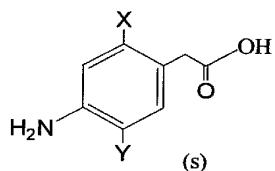
[化34]



(式中、R<sup>2</sup>は低級アルキル基を意味し、R<sup>4</sup>は置換基を有していてもよいアルキル基または置換基を有していてもよいアラルキル基を意味する。)

で表される化合物に、式(s)

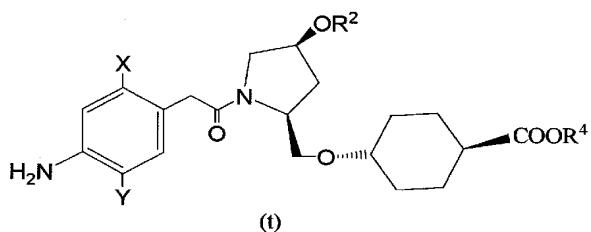
[化35]



(式中、Xは水素原子またはハロゲン原子を意味し、Yはハロゲン原子または低級アルコキシ基を意味する。)

で表される化合物を反応させ、得られる式(t)

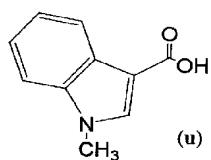
[化36]



(式中、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、XおよびYは前の定義と同じである。)

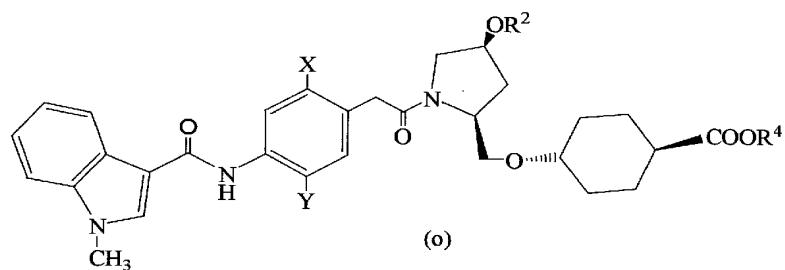
で表される化合物に、式(u)

[化37]



で表される化合物を反応させることを特徴とする式(o)

[化38]

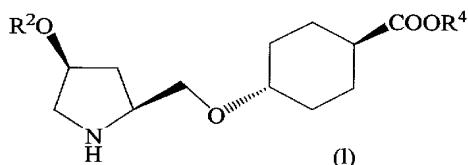


(式中、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、XおよびYは前の定義と同じである。)

で表される化合物の製造方法。

[20] 請求項7から10のいずれか1項に記載の方法により得られた式(I)

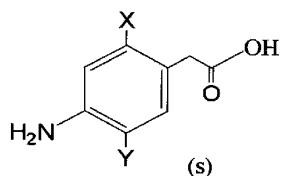
[化39]



(式中、R<sup>2</sup>は低級アルキル基を意味し、R<sup>4</sup>は置換基を有していてもよいアルキル基または置換基を有していてもよいアラルキル基を意味する。)

で表される化合物に、式(s)

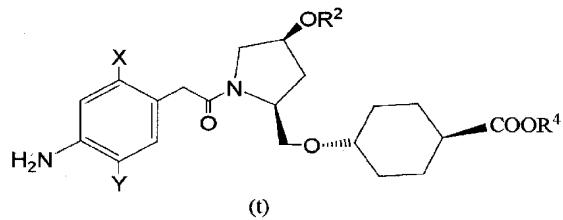
[化40]



(式中、Xは水素原子またはハロゲン原子を意味し、Yはハロゲン原子または低級アルコキシ基を意味する。)

で表される化合物を反応させ、得られる式(t)

[化41]



(式中、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、XおよびYは前の定義と同じである。)

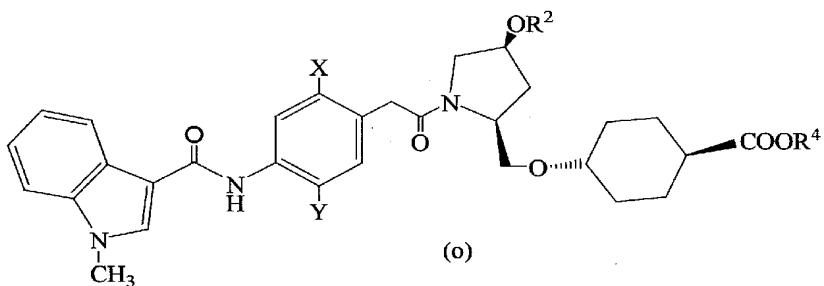
で表される化合物に、式(u)

[化42]



で表される化合物を反応させ、得られる式(o)

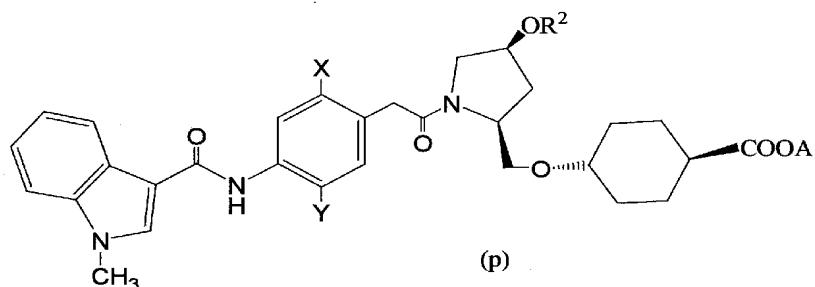
[化43]



(式中、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、XおよびYは前の定義と同じである。)

で表される化合物を、加水分解することを特徴とする式(p)

[化44]



(式中、Aは、水素原子、アルカリ金属原子、アルカリ土類金属原子、有機アミンを意味する。R<sup>2</sup>、XおよびYは前の定義と同じである。)

で表される化合物またはそれらの水和物の製造方法。

[21] R<sup>2</sup>がメチル基またはエチル基である請求項17から20のいずれか1項に記載の製造方法。

[22] Xが、塩素またはフッ素原子である請求項17から21のいずれか1項に記載の製造方法。

- [23] XおよびYが塩素原子である請求項17から22のいずれか1項に記載の製造方法。
- [24] Aがナトリウムである請求項18または請求項20から23のいずれか1項に記載の製造方法。

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2004/019581

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
Int.Cl<sup>7</sup> C07D207/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
Int.Cl<sup>7</sup> C07D207/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
WPI (DIALOG), BIOSIS (DIALOG), CAS (STN)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2002-053534 A1 (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.), 11 July, 2002 (11.07.02), & EP 1346982 A1 & US 2004-0110945 A1	1-24
A	JP 2000-516596 A (Biogen Inc.), 12 December, 2000 (12.12.00), & US 6552216 B1 & WO 98/04247 A1 & EP 917462 A	1-24
A	JP 11-511124 A (Biogen Inc.), 28 September, 1999 (28.09.99), & US 6248713 B1 & EP 842196 A	1-24

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date  
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
28 March, 2005 (28.03.05)

Date of mailing of the international search report  
19 April, 2005 (19.04.05)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  
Int. C17 C07D207/12

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))  
Int. C17 C07D207/12

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

WPI(DIALOG), BIOSIS(DIALOG), CAS(STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 2002-053534 A1 (第一製薬株式会社) 2002.07.11 & EP 1346982 A1 & US 2004-0110945 A1	1-24
A	JP 2000-516596 A (バイオジエン, インコーポレイテッド) 2000.12.12 & US 6552216 B1 & WO 98/04247 & EP 917462 A	1-24
A	JP 11-511124 A (バイオジエン, インコーポレイテッド) 1999.09.28 & US 6248713 B1 & EP 842196 A	1-24

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

28.03.2005

国際調査報告の発送日

19.4.2005

## 国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

加藤 浩

4C 9050

電話番号 03-3581-1101 内線 3450